

И.А.Муравьев

Технология лекарств

Том I

ИЗДАНИЕ ТРЕТЬЕ, ПЕРЕРАБОТАННОЕ
И ДОПОЛНЕННОЕ

*Допущено Главным управлением учебных
заведений Министерства здравоохранения
СССР в качестве учебника для студентов
фармацевтических факультетов и инсти-
тутов*



Москва. «Медицина». 1980

МУРАВЬЕВ И. А. *Технология лекарств*. Изд. 3-е, перераб. и доп. Т. I, М., «Медицина», 1980, 704 с., ил.

Третье издание (2-е изд. вышло в 1971 г.) учебника написано с учетом успехов, достигнутых в области теории и практики технологии лекарственных форм за последние годы (разработка вопросов биофармации, совершенствование способов производства лекарств, повышение их качества, введение новых видов лекарственных форм, совершенствование и автоматизация производства), а также изменений в номенклатуре препаратов и готовых лекарственных форм, выпускаемых промышленностью.

Учебник написан в соответствии с программой, утвержденной Министерством здравоохранения СССР, и предназначен для студентов фармацевтических факультетов и институтов.

Учебник состоит из двух томов, 248 рис., 31 табл.

Рецензент — зав. кафедрой технологии лекарственных форм и галеновых препаратов Киевского института усовершенствования врачей профессор *Е. Е. Борзунов*

М $\frac{50\ 700-270}{039(01)-80}$ 16—80 4108000000

© Издательство «Медицина». Москва. 1980

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к третьему изданию	4
Введение в дисциплину	5
Фармация, ее место в системе социалистического здравоохранения, предстоящие задачи	5
Технология лекарств. Определение науки, ее содержание, основные понятия	6
Краткий исторический очерк развития технологии лекарств	9
Принципы и организационные формы производства лекарств в СССР	14
Аптечное производство лекарств	14
Промышленное производство лекарств	15
Нормирование качества лекарств	19
Нормирование ядовитых и сильнодействующих лекарственных средств и регламентирование дозирования	24
Производственная нормативно-техническая документация	27
Рецепт	27
Промышленный регламент	33
Единые правила оформления лекарств	37
Источники информации о лекарстве	38
Часть I. Основные процессы и аппараты фармацевтической технологии.	40
Глава 1. Общие технологические понятия	40
Глава 2. Общие понятия о машинах и аппаратах	44
Глава 3. Перемещение материалов внутри производства	49
Глава 4. Измельчение и просеивание твердых тел	63
Глава 5. Перемешивание жидкостей	77
Глава 6. Разделение твердых и жидких тел	84
Глава 7. Тепловые процессы	94
Глава 8. Выпаривание	106
Глава 9. Сушка	112
Глава 10. Растворители и экстрагенты	126
Глава 11. Упаковка и фасовка лекарств и галеновых препаратов	143
Глава 12. Метрологическая служба в фармацевтических учреждениях и на предприятиях	153
Часть II. Технология суммарных (галеновых) препаратов	162
Глава 13. Галеновые препараты как лекарственные средства суммарного состава	162
Глава 14. Теоретические основы извлечения (экстрагирования)	165
Глава 15. Настойки	173
Глава 16. Экстракты	186
Глава 17. Медицинские масла	207
Глава 18. Препараты из свежих растений и специально подготовленного растительного сырья	209
Глава 19. Суммарные очищенные (новогаленовые) препараты	224
Глава 20. Органопрепараты	242
Глава 21. Сиропы	257
Глава 22. Ароматные воды	262
Глава 23. Растворы	267
Глава 24. Медицинские мыла и их препараты	272
Часть III. Технология лекарственных форм	278
Глава 25. Системы классификации лекарственных форм	278
Глава 26. Основы биофармации и элементы фармакокинетики	283
Глава 27. Рациональность лекарственной прописи и проблема совместимости ее ингредиентов	298
Раздел I. Твердые лекарственные формы	305
Глава 28. Сборы	305
Глава 29. Порошки	308
Глава 30. Таблетки	334
Глава 31. Драже. Микродраже. Спансулы. Гранулы. Кондитерские лекарственные формы	385

ПРЕДИСЛОВИЕ К ТРЕТЬЕМУ ИЗДАНИЮ

Второе издание учебника вышло в 1971 г. За истекшее время в области технологии лекарств достигнуты значительные успехи. Глубоко разрабатывались вопросы биофармации, являющейся теоретической базой технологии лекарств. Совершенствовались способы производства лекарств, повышалось их качество, появились новые виды лекарственных форм. В промышленной фармации вводились новые машины и аппараты, совершенствовались поточные линии, шире внедрялась автоматизация производства. На основе изучения кинетики экстракционного процесса и внедрения новой техники совершенствовалось производство суммарных (галеновые, новогаленовые и др.) препаратов. Значительное обновление произошло в номенклатуре препаратов и готовых лекарств, выпускаемых промышленностью. Количество готовых лекарств в аптечной рецептуре достигло 82% (среднее по СССР). Одновременно усложнились по составу и технологии лекарства, приготовляемые в аптеках.

В области высшего фармацевтического образования тоже произошли существенные изменения: введен 5-летний срок обучения, вводится специализация, в том числе по технологии лекарств. Все это побудило автора радикально переработать учебник с учетом происшедших изменений в области технологии лекарств. Учебник составлен по новой программе, утвержденной Министерством здравоохранения СССР.

Основное изменение в структуре учебника заключается в интегрировании учебного материала по аптечному и заводскому производству лекарств, предусмотренного новой программой. Такое построение дает возможность сосредоточить все теоретические вопросы в одном месте, поскольку они едины, независимо от места производства лекарств. В равной мере следующее изложение (в одной главе) технологии лекарств, вначале аптечной, а затем заводской, показывает тесную взаимосвязь этих видов производств между собой и задачи промышленной фармации по обеспечению аптечной сети готовыми лекарствами. В данном издании учебника впервые более широко излагаются основы биофармации.

При составлении учебника автор руководствовался материалами предстоящего XI издания Государственной фармакопеи и другой официальной нормативно-технической документацией. Опущено описание технологии препаратов, снятых с производства, а также устаревших прописей лекарств. Включено описание технологии важнейших новых лекарственных средств. Обновлен иллюстрационный материал.

Учебник состоит из четырех основных структурных разделов: 1) введение в дисциплину; 2) часть первая — «Основные процессы и аппараты фармацевтической технологии. Общие производственные вопросы»; 3) часть вторая — «Технология суммарных (галеновых, новогаленовых и др.) препаратов»; 4) часть третья — «Технология лекарственных форм».

В введении в дисциплину более широко (по сравнению со вторым изданием учебника) освещены вопросы стандартизации качества лекарственных средств и отечественной фармакопеи, а также значение международной фармакопеи. Сконцентрированы вопросы нормативно-

технической документации на лекарственные препараты и лекарства — учение о рецепте, промышленные регламенты, единые правила оформления отпускаемых лекарств. Во взаимосвязи между аптекой и заводом освещены принципы организации производства лекарств в СССР и перспективы его развития в 1976—1980 гг.

В первой части учебника пересмотрена аппаратура, в нее перенесены общие производственные вопросы, которые в предыдущих изданиях учебника необоснованно находились в других разделах. Сгруппированы в отдельные главы материалы о растворителях и экстрагентах, отаре и тароупаковочных материалах, о метрологической службе в фармацевтических учреждениях и на предприятиях.

Во второй части более подробно изложена технология новогаленовых и органопрепаратов, номенклатура которых за прошедшие 10 лет значительно расширилась и обновилась. Расширены теоретические основы извлечения фармакологически активных веществ из лекарственного растительного сырья. Описаны новые экспериментальные установки и производственные схемы.

Третья часть учебника оригинальна прежде всего благодаря проведенной интеграции. За счет исключения повторений, имевшихся при раздельном изложении аптечной и заводской технологии лекарств, более глубоко с учетом достижений отечественной и зарубежной фармацевтической науки освещены теоретические стороны отдельных лекарственных форм и их биофармацевтические характеристики. Наиболее значительно переработаны главы о таблетках и драже, мазях, суппозиториях, капсулах, инъекционных формах, глазных лекарственных формах и аэрозолях. Большое внимание уделено основообразующим и вспомогательным веществам, совершенствованию физико-химических свойств исходных субстанций (повышение дисперсности, солюбилизация и др.), стабилизации и пролонгирования лекарств, совместимости лекарственных средств между собой и другим теоретическим вопросам. Новой в учебнике является глава «Основы биофармации и элементы фармакокинетики».

В процессе подготовки учебника был учтен опыт интегрированного преподавания технологии лекарств, который осуществляется на кафедре технологии лекарств Пятигорского фармацевтического института. В равной степени были учтены замечания и советы товарищей по работе, практических работников (из аптек и заводов), а также опубликованные в отечественной и зарубежной печати рецензии на второе издание учебника. Однако возможно, что в учебнике все же имеются недостатки, поэтому автор заранее выражает признательность за все критические замечания.

ВВЕДЕНИЕ В ДИСЦИПЛИНУ

ФАРМАЦИЯ, ЕЕ МЕСТО В СИСТЕМЕ СОЦИАЛИСТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ПРЕДСТОЯЩИЕ ЗАДАЧИ

Фармация — комплекс наук, в круг которых входит изучение разнообразных вопросов лекарствоведения, в том числе природных сырьевых материалов растительного, животного и минерального происхождения, переработка их в лекарственные препараты, синтез лекарственных веществ, изготовление лекарств в аптечных и промышленных условиях, разносторонний анализ лекарственных препаратов и приготовленных лекарств и, наконец, изучение вопросов истории, организации и экономики фармацевтического дела. Советская фармация является одним из важных и ответственных участков советского здравоохранения.

Советское здравоохранение принципиально отличается от здравоохранения классово-антагонистических общественных формаций. Забота о человеке, о сохранении его жизни и здоровья составляет важнейшую государственную задачу социалистического общества. Советское здравоохранение является составной и неотъемлемой частью государственной системы и регламентировано Конституцией СССР. Основные задачи и направление работы социалистического здравоохранения приведены в Программе КПСС. Деятельность и развитие советского здравоохранения планируются в тесной связи и в соответствии с общим экономическим и культурным ростом нашей страны.

Охрана здоровья населения, оказание ему лечебной помощи, как и лекарственная помощь в лечебных учреждениях, осуществляются за счет государства. Стоимость лекарств, отпускаемых из аптек, общедоступна и непрерывно снижается. Многим группам больных лекарства из аптек отпускаются бесплатно или с небольшой частичной оплатой. Профилактика заболеваний и их лечение в нашей стране покоятся на научных основах. В СССР имеется Академия медицинских наук, которая решает важнейшие вопросы теории и практики советской медицины и фармации, координируя научную работу многочисленных исследовательских учреждений и кафедр медицинских и фармацевтических высших учебных заведений.

Значение фармации для советского здравоохранения определяется той ролью, которую играет лекарство в современной системе лечебно-профилактических мероприятий. С помощью лекарств врач активно воздействует на причины возникновения заболеваний, а также на механизмы развития патологического процесса и сопровождающие его симптомы.

Являясь составной частью советского здравоохранения, советская фармация наряду с общими целями, стоящими перед советским здравоохранением, имеет и свои, присущие ей задачи, вытекающие из ее содержания. Особенно возросла масштабность задач, стоящих перед советской фармацией, после XXV съезда КПСС. Предстоящие задачи конкретизированы в известном Постановлении ЦК КПСС и Совета Министров СССР от 22 сентября 1977 г. «О мерах по дальнейшему улучшению народного здравоохранения».

В течение ближайших 10—15 лет главное внимание будет обращено на борьбу с сердечно-сосудистыми, онкологическими, эндокринными, вирусными (грипп и др.) и профессиональными заболеваниями, а также болезнями нервной системы.

Во имя охраны здоровья советских людей работники аптечной и промышленной фармации будут и дальше повышать эффективность производства и качество лекарств. В десятой пятилетке выпуск продукции предприятиями медицинской промышленности увеличится на 44—46%, что позволяет наиболее полно удовлетворить потребность населения и лечебно-профилактических учреждений в медикаментах, необходимых при лечении указанных выше заболеваний, и изделий медицинского назначения.

По предприятиям Всесоюзного промышленного объединения по производству готовых лекарственных средств (ВПО «Союзлексредства») Министерства медицинской промышленности СССР выпуск лекарственной продукции к 1980 г. увеличится на 50,6%. Будет освоено промышленное изготовление свыше 100 новых прописей готовых лекарств и фитопрепаратов. Ежегодное количество выпускаемых ампул превысит 3 млрд. штук, а число готовых лекарств в упаковках достигнет 4 млрд. Вносятся разнообразие в используемые лекарственные формы до 3—4 форм на одну субстанцию. Особое внимание будет уделено расширению производства детских, а также новых, более совершенных, лекарственных форм (спансулы, микрокапсулы, слойные таблетки, драже и др.). Сроки годности готовых лекарств увеличиваются для большинства лекарств до 3 лет. Наряду с этим будут и дальше повышаться требования к потребительским свойствам готовых лекарств — внешнему виду, удобству применения, современной упаковке и др.

С целью максимального приближения лекарственной помощи населению к 1980 г. предусматривается довести сеть кооперативных аптек до 26,5 тыс.; в том числе в городах — до 13,7 тыс., в сельской местности — до 12,8 тыс. В первую очередь аптечная сеть будет расширяться в районах новостроек и местах строительства новых лечебных учреждений. Среднее число жителей на одну аптеку снизится и составит 10,1 тыс. человек; особенно заметно снизится этот показатель в сельской местности (7,3 тыс. жителей против 8,1 в 1975 г.). Высокие темпы и комплексность развития аптечной и медицинской сети позволяют еще более повысить уровень лекарственного обслуживания населения.

Общий объем товарооборота 1980 г. достигнет 2,8 млрд. р. и возрастет за пятилетку на 400 млн. р. В расчете на душу населения товарооборот составит в 1980 г. 10,4 р.

Прием в высшие фармацевтические учебные заведения к 1981 г. увеличится до 7,4 тыс. человек в год (вместо 5,3 тыс. в 1976 г.). К имеющимся в стране 26 фармацевтическим вузам добавятся два новых фармацевтических института (в РСФСР и Казахской ССР) и три новых фармацевтических факультета в медицинских институтах Туркмении, Киргизии и Таджикистана.

Большие задачи стоят перед фармацевтической наукой, исследования которой должны будут опережать практику, открывая новые пути для совершенствования лекарственного обслуживания.

ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАУКИ, ЕЕ СОДЕРЖАНИЕ, ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

Технология¹ — наука о естественнонаучных и технических закономерностях производственного процесса. Технология обеспечивает внедрение новейшей и современных достижений науки, чтобы посред-

¹ Слово «технология» греческого происхождения (techné — искусство, logos — учение) и в буквальном переводе означает учение об искусстве, или же, применяя производный от techné, современный термин «техника», — учение о технике.

ством научно обоснованных изменений методов производства достичь его высшей общественной эффективности. В период научно-технической революции технологии принадлежит выдающаяся роль в превращении науки в непосредственную производственную силу.

Все сказанное в полной мере распространяется и на фармацевтическую технологию — на технологию лекарств, представляющую собой науку о теоретических основах и технических процессах приготовления лекарств и особой группы фармацевтических препаратов — суммарных по составу, называемых галеновыми.

Лекарства создаются из одного или нескольких исходных лекарственных средств (препаратов). Арсенал лекарственных препаратов (*Medicamenta*), которым располагает современная фармация, весьма значителен и разнообразен. Все они по своей природе являются или индивидуальными химическими веществами или препаратами, состоящими из нескольких или многих веществ, т. е. суммарными препаратами.

В препаратах первой группы преобладают продукты направленного химического синтеза, иногда весьма сложного.

К этой же группе относятся природные фармакологически активные вещества, выделяемые в чистом виде из лекарственного растительного сырья (алкалоиды, гликозиды и др.) или из сырья животного происхождения (адреналин, инсулин, пепсин и др.), и природные антибиотики (пенициллин, стрептомицин, грамицидин и др.).

Вторая группа препаратов также обширна. Основными здесь являются галеновые препараты, приготовляемые в основном путем извлечения из природных лекарственных сырьевых материалов растительного происхождения и содержащие фармакологически активные вещества разной химической природы в комплексе со многими другими веществами (разные экстракты, настойки, некоторые сиропы, ароматные воды и др.).

Особую подгруппу составляют так называемые новогаленовые препараты, представляющие собой также извлечения (подобно экстрактам и настойкам), но более или менее полно освобожденные от балластных веществ.

Лекарственные средства (препараты) или их сочетания можно рассматривать как лекарства лишь после того, как им будет придано определенное состояние в соответствии с их назначением, путями введения в организм (через рот, в прямую кишку, внутривенно, на кожу и т. д.), дозами и с полным учетом их физических, химических и фармакологических свойств. Такое рациональное состояние (соответствующее агрегатное состояние, тип дисперсной системы, в необходимых случаях определенная геометрическая форма и др.), в котором лекарственные препараты проявляют необходимое лечебное или профилактическое действие и становятся удобными для применения и хранения, называют лекарственной формой. Таким образом, под лекарством следует понимать одно или сочетание нескольких лекарственных препаратов, облеченных в соответствующую рациональную лекарственную форму. Поясним сказанное на конкретном примере: назначении врачом таблеток, содержащих фенилсалицилат (*Phenylil salicylas*) и экстракт красавки (*Extr. Belladonnae*). Разбирая эту пропись, мы можем говорить о свойствах таблеток, не касаясь их состава, например насколько они прочны, как быстро они распадаются в воде, нет ли на них вазубрин, шербоностей и других изъянов. Можно говорить о массе таблеток, отклонениях от средней массы и т. д. В данном случае мы характеризуем лишь лекарственную форму, называемую таблеткой. Что касается фенилсалицилата и экстракта красавки самих по себе (*per se*), то их следует рассматри-

вать как лекарственные препараты (один — индивидуальное вещество, другой — суммарный препарат), оказывающие каждый определенное терапевтическое действие. В целом же таблетки фенилсалицилата с экстрактом красавки — лекарство, применяемое в качестве дезинфицирующего и болеутоляющего средства при заболеваниях кишечника.

Придаваемая препаратам лекарственная форма существенным образом отражается на их лечебном эффекте. Неудачно, т. е. без учета физических и химических свойств исходных веществ, избранная форма применения может быть причиной того, что приготовленное лекарство или совсем не окажет должного воздействия на организм, или оно будет весьма незначительным. В результате ценные лекарственные препараты будут израсходованы без какой-либо пользы для больного. В качестве примера можно указать на пенициллин, который в первые годы применения часто прописывался в таких лекарственных формах, в которых быстро терял свою активность. Выбор лекарственной формы существенно влияет и на быстроту проявления действия лекарственного вещества, и в равной степени на скорость выведения его из организма. Применяя ту или иную лекарственную форму, можно регулировать эти стороны проявления лекарств, добиваясь в одних случаях быстрого терапевтического эффекта, а в других, наоборот, более медленного и длительного — пролонгированного действия. Ввиду того что лекарственная форма является важным фактором в применении лекарственных препаратов, при изыскании их разработка рациональной лекарственной формы является неотъемлемым и завершающим этапом внедрения каждого нового препарата в медицинскую практику. Лекарство необходимо рассматривать как форму потребления лекарственных препаратов. В форме лекарства мы подтверждаем правильность представлений о лечебной ценности применяемых веществ. Форма лекарства дает возможность конкретного восприятия перехода «вещи в себе» в «вещи для нас». Иначе говоря, лекарственная сущность веществ познается нами, становится объективной действительностью, как только эти вещества переходят в форму лекарств. Останавливаясь на лекарстве как форме потребления лекарственных препаратов, нужно отметить, что лекарства, как и лекарственные препараты, не могут оцениваться потребителем в равной степени с другими продуктами. В этом — существенное отличие лекарства от других продуктов потребления. Эта особенность возлагает особую ответственность на аптечных работников, приготавливающих и отпускающих лекарства.

Технология лекарств широко использует данные химии, физики, математики и медико-биологических дисциплин (физиология, биохимия и др.). Наиболее тесно технология лекарств и галеновых препаратов связана с дисциплинами фармацевтического профиля: фармакогнозией, изучающей лекарственное растительное сырье и продукты его первичной переработки, фармацевтической химией, изучающей разнообразные лекарственные препараты, представляющие собой химически индивидуальные вещества, а также организацией и экономической фармации, изучающей устройство аптечных учреждений, планирование и организацию их работы, учет и ряд других вопросов, связанных с производственной и хозяйственной деятельностью аптечных учреждений и производственных предприятий.

Из медико-биологических дисциплин технология лекарств наиболее связана с фармакологией, предметом которой является изучение действия лекарственных средств на человеческий организм. Знание фармакологии крайне необходимо при изучении биофармации — теоретической основы технологии лекарств.

Развитие технологии лекарств как научной и практической дисциплины неразрывно связано с общим развитием в нашей стране фармации. Длительное время — с начала возникновения первых аптек (первые десятилетия XVIII века) и почти до конца XIX века фармация оставалась неразделенным комплексом знаний. В таком виде шло и ее преподавание в учебных заведениях.

Раньше других фармацевтических дисциплин в качестве самостоятельной науки выделилась фармакогнозия. Полная дифференциация фармацевтических наук стала возможной лишь после Великой Октябрьской социалистической революции, заложившей основы принципиально новой системы фармацевтического образования.

Дореволюционный период

В дореволюционной России постановка фармацевтического образования была примитивной. С 1845 г. вплоть до Великой Октябрьской социалистической революции действовали правила, которыми были установлены три фармацевтических звания: аптекарский ученик, аптекарский помощник и провизор. Аптекарским учеником могло быть лицо, окончившее 4 класса гимназии или сдавшее экзамен экстерном. После 3 лет службы в аптеке аптекарский ученик экзаменовался при университете и получал звание аптекарского помощника, который после трехлетнего практического стажа в аптеке приобретал право на поступление на двухлетние провизорские курсы при медицинских факультетах университетов. Окончив эти курсы и сдав государственный экзамен, он получал звание провизора.

Ценный вклад в развитие отечественной фармации внес Т. Е. Ловиц (1757—1804). Выдающимся ученым он стал в Петербургской главной аптеке. Многие крупные открытия Т. Е. Ловиц сделал в процессе выполнения чисто фармацевтических препаративных заданий. Так, например, адсорбционная способность угля была им открыта при получении чистой винной кислоты. Уголь прочно вошел в технологическую практику как важнейший адсорбент. Т. Е. Ловиц предложил ряд охлаждающих смесей. Он первым в мире приготовил безводную уксусную кислоту. Метод очистки и укрепления хлебной водки с помощью угля и дистилляции, предложенный Т. Е. Ловицем, сохранился почти без всяких изменений до настоящего времени.

Впервые в истории науки и техники ему удалось получить абсолютный спирт; им же были составлены первые алкоголеметрические таблицы.

Академик и профессор по кафедре химической технологии В. М. Севергин (1765—1826), так же как и Т. Е. Ловиц, был одним из видных представителей эпохи «химической революции». Помимо работы в Академии наук, В. М. Севергин читал курс «химических наставлений» в Медико-хирургической академии для врачей и фармацевтов. Эти лекции послужили основой для составления первого руководства по исследованию лекарств под названием «Способ испытывать чистоту и неподложность химических произведений лекарственных», изданного в 1800 г. В этом руководстве В. М. Севергин уделяет внимание галеновым препаратам и «аптекарским составлениям» (лекарственные формы), разбирая причины возникновения в них признаков недоброкачества и появления примесей.

В первой половине XIX века исключительную роль в развитии отечественной фармации сыграли Московский университет и Петербургская медико-хирургическая академия—научные центры передовой ме-

дицинской и фармацевтической науки. На медицинском факультете Московского университета теоретические основы фармации разрабатывались А. А. Иовским (1796—1858), читавшим лекции по фармации, общей и аналитической химии, фармакологии и токсикологии. Перу А. А. Иовского принадлежат руководства «Начертание фармации» (1838) и «Фармация» (1848).

Теоретические основы фармации разрабатывались также А. П. Нелюбиным (1785—1858), в течение 26 лет возглавлявшим кафедру фармации Медико-хирургической академии. Руководство А. П. Нелюбина «Пространная фармакография или фармакодинамическое и химико-фармацевтическое изложение приготовления и употребления новейших лекарств» являлось энциклопедией передовых для того времени знаний по лекарствоведению. Оно выдержало пять изданий (с 1827 по 1854 г.).

Во второй половине XIX века развитию отечественной фармации активно способствовали акад. Ю. К. Трапп, проф. В. А. Тихомиров и проф. И. Г. Драгендорф.

Ю. К. Трапп (1814—1908) — начальник кафедры фармации Петербургской медико-хирургической академии, известен своими выдающимися работами во многих областях фармации. Является автором руководств по исследованию ядов, фармакогнозии, фармации и рецептуре. В руководстве по рецептуре, выдержавшем два издания (1876, 1880), автор ввел классификацию лекарственных форм по агрегатному состоянию.

В. А. Тихомиров (1841—1915) — профессор фармации и фармакогнозии Московского университета. Больше известен как классик отечественной фармакогнозии, но он очень многое сделал и для становления технологии лекарств как научной дисциплины. Его «Курс фармации» выдержал пять изданий (с 1882 по 1909 г.).

И. Г. Драгендорф (1836—1898) — профессор фармации Дерптского, или Юрьевского (ныне Тартуского), университета. Его классическое руководство «Лекарственные растения разных народов и времен» (1898) до сих пор является отпавным источником для специализирующихся в области химии лекарственных растений и технологии галеновых препаратов. И. Г. Драгендорф был редактором журнала Петербургского фармацевтического общества.

Рамки учебного руководства не позволяют нам остановиться на работах в области фармации многих других отечественных ученых, в том числе Г. Ф. Соболевского (1741—1807) — профессора «*Matéria medica*» в Медико-хирургической академии, профессоров Московского университета И. А. Двигубского (1771—1859) и Н. Э. Ляковского (1816—1871), занимавшихся изучением лекарствоведения, научной и практической фармации, профессора Дерптского университета Д. Гринделя (1776—1836) — основателя первого фармацевтического журнала в России, Ф. И. Гизе (1781—1821), ранее работавшего в Харькове и открывшего хинин, и др.

Если бы фармацевтической науке не уделялось должного внимания со стороны Академии наук, Медико-хирургической академии и медицинских факультетов российских университетов и если бы в России одновременно не развивалась научно-общественная мысль (научные медицинские, фармацевтические, химические общества), то развитие отечественной фармации, несомненно, серьезно отстало бы от развития фармации на Западе. Однако этого не произошло, хотя царское правительство проявило ко многим научным достижениям отечественных ученых (Т. Е. Ловиц, Н. Н. Зинин, П. Г. Голубев и др.), плодами идей и работ которых не преминули воспользоваться на Западе, полнейшую безучастность.

Технология лекарств после Октябрьской революции

На рубеже XIX и XX веков отечественная фармация пополнилась плеядой ученых, которые в дальнейшем, после свершения Великой Октябрьской революции, создавали советскую фармацевтическую науку, организовывали первые в нашей стране высшие фармацевтические учебные заведения, формировали технологию лекарств как научную дисциплину.

Решением I съезда по фармацевтическому образованию (1924) науке, изучающей производство лекарств и галеновых препаратов, было присвоено наименование «технология лекарственных форм и галеновых препаратов».

Огромное значение для развития фармации имело постановление СНК СССР от 8 сентября 1936 г. «О подготовке фармацевтических кадров и о профилизации фармацевтических институтов на подготовку фармацевтов высшей квалификации — провизоров».

Говоря о периоде становления советской фармацевтической науки, необходимо особо отметить некоторых представителей старшего поколения, оставивших большой след в развитии технологии лекарств.

Л. Г. Спасский (1868—1929) — профессор, заведующий кафедрами технологии галеновых и дозированных препаратов и технологии органических химико-фармацевтических препаратов Ленинградского химико-фармацевтического института. Доктора фармацевтических наук Б. А. Бродский (1872—1937) и М. Г. Вольпе (1884—1940) весьма плодотворно работали в области совершенствования технологии галеновых препаратов и аптечной технологии.

Большой эрудицией обладал проф. Л. Ф. Ильин (1871—1937) — начальник кафедры фармации Военно-медицинской академии. К числу технологических работ Л. Ф. Ильина следует отнести его диссертационную работу «О спрессованных медикаментах и таблетках» (1900) — первое обширное и оригинальное исследование на русском языке о таблетках.

К ленинградской группе фармакотехнологов и общественных деятелей относится и проф. И. А. Обергард (1888—1937). Среди его многочисленных работ, несомненно, основное место занимает «Технология лекарственных форм с кратким очерком технологии галеновых препаратов» (1929) — первый советский учебник для высших фармацевтических учебных заведений.

Трудно переоценить значение также работ проф. Г. Я. Когана (1889—1956) для развития промышленной технологии лекарств. Г. Я. Коган составил первое отечественное учебное руководство по «Технологии фармацевтических (галеновых) препаратов», изданное в 1939 г. в Ленинграде.

Большой вклад в развитие технологии лекарств как научной дисциплины внес проф. С. Ф. Шубин (1898—1942), заведовавший кафедрой в Харьковском фармацевтическом институте. Преждевременная смерть прервала плодотворную педагогическую и научную деятельность талантливого ученого. С. Ф. Шубиним был написан учебник по технологии лекарственных форм для фармацевтических институтов (1942), переизданный в 1948 г.

Учебники С. Ф. Шубина и Г. Я. Когана отражали современные достижения советской и зарубежной науки, содержали необходимый объем как теоретических знаний, так и технических и практических приемов и методов. Материал излагался на основе данных точных наук.

Быстрое становление технологии лекарств как научной дисциплины оказалось возможным только благодаря многочисленным исследованиям, которые активно проводились в созданных (одновременно с

фармацевтическими вузами) научно-исследовательских учреждениях. Особого внимания заслуживает деятельность крупнейшего научного центра — Всесоюзного научно-исследовательского химико-фармацевтического института (ВНИХФИ) имени С. Орджоникидзе, созданного в 1920 г. Основной профиль института — синтез лекарственных средств и выделение в чистом виде биологически активных веществ из природных продуктов.

В 1930 г. в Ленинграде на базе фармакохимической лаборатории Ленмеднабторгпрома был создан Научно-практический фармацевтический институт, впоследствии преобразованный в Научно-исследовательский фармацевтический, а затем в Научно-исследовательский химико-фармацевтический институт (ЛенНИХФИ). В 1951 г. институт был слит с Ленинградским химико-фармацевтическим институтом.

На Украине основным научно-исследовательским центром в области технологии галеновых препаратов и готовых лекарств был, возникший в 1920 г., Институт экспериментальной фармации, реорганизованный впоследствии в Харьковский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт. Значительная работа проводилась также в Тбилисском научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте, образованном в 1932 г. по инициативе проф. И. Г. Кутателадзе (1887—1963); ныне этот институт фармакохимии АН Грузинской ССР им. проф. И. Г. Кутателадзе.

Активно развивалась фармацевтическая мысль и в Сибири, где центром был медицинский факультет Томского университета, впоследствии преобразованный в медицинский институт. Здесь с 1901 г. и в течение многих лет работал проф. Н. А. Александров (1858—1935), воспитавший ряд поколений фармацевтов и создавший свою технологическую школу (С. Ф. Шубин, А. С. Прозоровский).

Трудные годы Великой Отечественной войны не остановили дальнейшего развития фармацевтических наук.

Постановление СНК СССР от 8 сентября 1936 г., определившее задачи фармацевтических институтов и место провизора, способствовало расширению сети фармацевтических высших учебных заведений, а следовательно, и технологических кафедр. За прошедшие с того времени более чем четыре десятилетия технология лекарственных форм и галеновых препаратов развивалась в ведущую дисциплину фармацевтических институтов, особенно после перехода на 5-летний срок обучения и улучшения в организационном и методическом отношении постановки производственного обучения. Одновременно создавались новые учебники и учебные руководства, в которых обобщался опыт советской и зарубежных технологических школ.

Научные исследования в области совершенствования всех видов аптечной работы сконцентрированы в Центральном научно-исследовательском аптечном институте (ЦАНИИ) в Москве. Институт возник в 20-х годах в виде небольшой аптечной опытной станции (ЦАОС). Позднее эта станция была преобразована в научно-исследовательскую лабораторию (ЦАНИЛ), а в годы Великой Отечественной войны — в институт республиканского значения. С 1954 г. ЦАНИИ стал институтом союзного значения. В 1976 г. ЦАНИИ был реорганизован во Всесоюзный научно-исследовательский институт фармации (ВНИИФ). Во ВНИИФ проводится большая работа и по совершенствованию технологических процессов. Систематически изучается рецептура аптек, что позволяет выявить наиболее распространенные прописи лекарств с целью их перевода в заводское производство. В институте проводятся работы по совершенствованию рабочих мест в аптеке и внедрению малой механизации в аптечную практику (бюреточные системы, дозирующие аппараты и др.).

Помимо ВНИИФ, совершенствованием аптечной технологии занимается Научно-исследовательская аптечная станция (НИАС) Московского городского аптекоуправления, отдел фармации Киевского научно-исследовательского института фармакологии и токсикологии и ЦНИЛы главных аптечных управлений министерств здравоохранения союзных республик.

Основной вклад в развитие технологии лекарств как научной дисциплины, естественно, вносят одноименные кафедры высших фармацевтических учебных заведений. В настоящее время в СССР функционируют 5 фармацевтических институтов (Пермь, Пятигорск, Ташкент, Харьков, Ленинград), 20 фармацевтических факультетов медицинских институтов, фармацевтическое отделение в Тартуском университете и фармацевтический факультет в Киевском и Минском институтах усовершенствования врачей. В ближайшие годы будут открыты новые фармацевтические институты (в РСФСР и Казахской ССР), факультеты в медицинских институтах (Ашхабад, Душанбе, Фрунзе) и новые факультеты усовершенствования провизоров.

На кафедрах технологии трудится большой коллектив технологов, среди которых много докторов и кандидатов фармацевтических наук. На большинстве кафедр уже сложились определенные научные направления. Значительное развитие получили исследования биофармацевтического профиля, направленные на выявление биологической доступности лекарств в зависимости от вида лекарственной формы, состава вспомогательных веществ, физико-химического состояния лекарственных препаратов, вводимых в лекарство, и других факторов. Ведутся исследования по внедрению новых видов лекарственных форм (опансулы, глазные пленки, аэрозоли и др.). Совершенствуются как аптечные, так и промышленные методы производства лекарств (инъекционные лекарства, таблетки, солюбилизированные лекарства, суппозитории и др.). Исследуются и вводятся в практику новые мазевые и суппозиторные основы. Проводятся исследования по интенсификации процесса экстракции лекарственного сырья, содержащего разные группы фармакологически активных веществ. Создаются новые суммарные (галеновые и новогаленовые) препараты. Расширяются исследования по созданию нового технологического оборудования и более широкому внедрению полимерных материалов для упаковки лекарств аптечного и заводского производства.

Главным научно-исследовательским институтом по промышленной технологии лекарств в СССР является Харьковский научно-исследовательский научно-фармацевтический институт. ХНИХФИ проводит большую работу в области получения новогаленовых препаратов из гликозидо- и алкалоидоносных растений, изучения экстракционного процесса и совершенствования аппаратуры, создания нового типа суппозиторных и мазевых основ (полиэтиленоксиды), а также совершенствования разных стадий производства ампулированных растворов, таблеток, аэрозолей и других лекарственных форм.

Ценные лекарственные препараты выходят из лаборатории Всесоюзного научно-исследовательского института лекарственных растений (ВИЛР), образованного в 1930 г. С момента организации опытного завода институт имеет возможность доводить свои исследования по растениям до логического конца. ВИЛР предложил препараты новогаленового типа: лантозид, эризид, кендозид и др., а также препараты, представляющие собой индивидуальные вещества — эризимин, нериолин, секуренин и др. В институте проводятся работы по созданию галеновых препаратов из свежесобранных растений.

В контакте с научно-исследовательскими учреждениями и технологическими кафедрами фармацевтических институтов и факультетов

работают экспериментальные лаборатории фармацевтических заводов и фабрик. Особенно существен вклад этих лабораторий в совершенствование процессов таблетирования, ампулирования и автоматизации упаковочных операций.

Планы научно-исследовательской деятельности фармацевтических вузов ежегодно координируют в проблемной комиссии по фармации Академии медицинских наук СССР, а также с планами указанных выше научно-исследовательских институтов и экспериментальных лабораторий фармацевтических заводов, с которыми вузы заключают договора о творческом содружестве.

ПРИНЦИПЫ И ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ФОРМЫ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВ В СССР

Производство лекарств в СССР осуществляется в основном в двух ведомствах — в Министерствах здравоохранения СССР и союзных республик и Министерстве медицинской промышленности СССР.

В Министерствах здравоохранения эту функцию выполняют аптеки и фармацевтические фабрики, которые находятся в подчинении Главных аптечных управлений министерств, а в областях (краях, АССР) — в ведении аптечных управлений местных исполкомов советов народных депутатов.

В Министерстве медицинской промышленности СССР сосредоточено производство почти всех групп лекарственных препаратов, а также готовых лекарств¹. Своеобразные группы некоторых препаратов поставляются предприятиями других министерств — мясомолочной, химической, пищевой промышленности, а также министерством сельского хозяйства.

Лекарства промышленного производства поступают в аптечную сеть через аптечные склады (центральные, городские, межрайонные).

Аптечное производство лекарств

Основным поставщиком лекарств населению является аптечная сеть. По состоянию аптечной сети и эффективности ее деятельности можно в той или иной степени судить о постановке здравоохранения в стране. В Российской империи в 1914 г. существовала всего 4791 аптека. В большинстве своем они были частновладельческими. После ликвидации системы частновладельческих аптек Декретом о национализации аптек от 29 декабря 1918 г., подписанным В. И. Лениным, начался период быстрого развития аптечной сети первого в мире социалистического государства.

Аптечная сеть СССР, к концу 1979 г. состояла более, чем из 30 тыс. аптек аптекоуправлений (городских и сельских), лечебно-профилактических учреждений и других ведомств, и более чем из 100 тыс. аптечных пунктов.

Аптека в Советском Союзе — учреждение здравоохранения, на которое возлагаются следующие основные задачи: 1) оказание населению высококачественной и безотказной помощи путем изготовления и отпуска лекарств по рецептам; 2) отпуск населению лекарств, разрешенных к продаже без рецептов, продажа предметов санитарии и гигиены, дезинфекционных и дезинсекционных средств, медицинского инструментария, очковой оптики, минеральных вод и других предметов аптечного ассортимента; 3) обеспечение медикаментами и другими изделиями лечебно-профилактических учреждений; 4) заготовка лекарственного растительного сырья в районе деятельности аптеки;

¹ В промышленности для готового лекарства принят термин «готовое лекарственное средство».

5) распространение совместно с другими учреждениями здравоохранения санитарно-гигиенических знаний среди населения, пропаганда и продвижение новых лекарственных средств; 6) оказание в необходимых случаях неотложной первой помощи гражданам.

В СССР функционируют аптеки двух типов: а) открытого — аптеки аптекоуправлений и б) закрытого — аптеки при лечебных учреждениях («больничные» аптеки). Аптеки аптекоуправлений осуществляют весь комплекс задач, стоящих перед аптеками. Это производственно-торговое и медико-санитарное предприятие, обслуживающее как отдельных лиц, так и лечебные учреждения данного населенного пункта или определенной его территории. Что касается аптек при лечебных учреждениях (системы министерства здравоохранения и других ведомств), т. е. аптек при больницах, госпиталях, санаториях и т. д., то они осуществляют лишь производственные функции, занимаясь изготовлением лекарств только для больных, находящихся на излечении. Всю свою работу советские аптеки проводят в тесной связи с органами здравоохранения.

Для лучшего осуществления возложенных задач в аптеках с оборотом свыше 50 тыс. р. (аптеки I, II, III и частично IV категорий) организуется отделение, выполняющее определенный круг обязанностей. Обычно в аптеках бывает три отделения: 1) рецептурно-производственное, 2) ручной продажи и 3) запасов. В аптеках I категории может быть самостоятельное отделение готовых лекарственных форм и отделение оптики. В обязанности рецептурно-производственного отделения входят прием рецептов от населения и требований от лечебно-профилактических учреждений, изготовление и отпуск по ним лекарств. В отделении ручной продажи производится отпуск готовых лекарств, разрешенных к продаже без рецептов, предметов санитарии и других предметов аптечного ассортимента. Отделение запасов производит прием и хранение медикаментов и других медицинских изделий, отпускает их отделением аптеки и снабжает ими лечебно-профилактические учреждения, аптечные пункты, филиалы аптеки, лотки и киоски, прикрепленные к аптеке, а также занимается изготовлением концентратов, полуфабрикатов и внутриаптечных заготовок.

Исключительно большое внимание уделяется рациональному устройству и оборудованию советской аптеки. К решению этой задачи были привлечены и в настоящее время продолжают плодотворно работать фармацевтические научно-исследовательские учреждения и кафедры высших учебных заведений. Аптека должна быть устроена и оборудована так, чтобы в ней гарантировались: правильное изготовление и отпуск лекарств, условия для высокой производительности труда аптечных работников, соблюдение необходимых санитарно-гигиенических норм в помещениях и на каждом рабочем месте, правильное хранение лекарственных средств и необходимая культурная обстановка для посетителей аптеки.

Детали устройства и оборудования аптеки зависят от ее профиля (типа) и от того, какова производственная мощность аптеки или объем работы. Размеры помещений в соответствии с объемом работы аптеки определяются специальными нормативами, утвержденными Министерством здравоохранения СССР. Очень важны для продуктивной работы аптеки правильное расположение и взаимосвязь между аптечными помещениями.

Промышленное производство лекарств

Источником большинства лекарственных средств, поступающих в аптеку, является медицинская промышленность. Различают следующие самостоятельные отрасли медицинской промышленности: химико-фар-

мацевтическую, галено-фармацевтическую и промышленность антибиотиков, органопрепаратов и витаминов. К химико-фармацевтической промышленности относится производство синтетических веществ и фармакологически активных веществ, выделяемых в чистом виде из природного сырья. К компетенции галено-фармацевтической промышленности относится производство галеновых и новогаленовых препаратов, а также разнообразных готовых лекарств. Производство антибиотиков и витаминов сосредоточено в особых отраслях медицинской промышленности.

ЦК КПСС и Совет Министров СССР уделяют большое внимание развитию медицинской промышленности и неуклонно повышают требования в отношении как общих темпов ее роста, так и роста производства конкретных, наиболее нужных стране лекарственных средств. Первоочередной задачей было создание и производство новых антибиотиков, оказывающих противовирусное, антибактериальное, антигрибковое и противоопухолевое действие. По-прежнему особое внимание уделялось увеличению выпуска эффективных средств профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Расширилось производство и ассортимент готовых лекарств, особенно в новых или модернизированных лекарственных формах (слоиные таблетки и драже, спансулы, разные капсулы, специальные формы для детей и др.) и упаковках (мази в тубах, аэрозоли в баллонах, упаковки из полимерных и других материалов и т. д.). В 1976—1980 гг. дальнейшему росту выпуска медицинской продукции (на 44—46% по сравнению с 1975 г.) способствовали ускорение научно-технического прогресса во всех подотраслях медицинской промышленности и максимальная концентрация производства.

Структура управления фармацевтической промышленностью неоднократно изменялась в соответствии с ее развитием и новыми задачами. Опуская описание пройденных организационных форм, что относится больше к истории фармации, остановимся лишь на конечном важнейшем этапе развития медицинской промышленности — ее концентрации в специальном союзном министерстве. В ведение Министерства медицинской промышленности (ММП) перешли все предприятия, вырабатывающие химико-фармацевтические и важнейшие галеновые препараты, антибиотики, витамины, готовые лекарственные формы, медицинский инструментарий, медицинское оборудование, медицинское стекло, а также совхозы, выращивающие лекарственные растения, и некоторые организации, ведающие заготовкой дикорастущего лекарственного растительного сырья. В других ведомствах были оставлены производства лишь специфических лекарственных средств, таких, как органопрепараты и препараты ферментов.

В 1976 г. ММП перешло на новую более совершенную схему управления медицинской промышленностью, в основе которой лежит трехзвенный принцип: министерство — всесоюзное промышленное объединение (комбинат), предприятие. Образованы следующие Всесоюзные промышленные объединения (ВПО) по производству: «Союзлексинтез» — синтетических лекарственных средств, «Союзантибиотики» — антибиотиков, кровезаменителей и органопрепаратов, «Союзвитамины» — витаминов, «Союзлексредства» — готовых лекарственных средств, «Союзмедполимерстекло» — медицинских изделий из стекла, фарфора и полимерных материалов, «Союзпроммедтехника» — изделий медицинской техники, «Союзлекраспром» — по производству, заготовке и переработке лекарственных растений.

ВПО действуют на основе хозяйственного расчета и несут полную ответственность за результаты производственно-хозяйственной деятельности объединения в целом и каждого предприятия, за выполнение го-

сударственного производственного плана и договоров на поставку продукции.

Проведена организация и производственных объединений. Так, в системе ВПО «Союзлексредства» такие объединения образованы в Москве (промышленное объединение «Мосхимфармпрепараты»), Ленинграде (промышленное объединение «Октябрь»), объединившие химфармазаводы этих городов, вырабатывающие готовые лекарственные средства, в Харькове (промышленное объединение «Здоровье») и др.

Создание крупных производственно-хозяйственных комплексов будет способствовать организации высокоэффективного производства лекарств, внедрению новой техники, повышению качества выпущенной продукции. О степени концентрации производства можно судить хотя бы по тому, что Ленинградское производственное объединение «Октябрь» стало ежегодно выпускать до 450 млн. ампул и 400 млн. упаковок готовых лекарственных средств (свыше 10% всей ежегодной продукции ВПО «Союзлексредства»).

Наряду с фармацевтической промышленностью союзного значения широкая инициатива была предоставлена также аптечным управлениям для развития местной фармацевтической промышленности. Предприятиями ее являются фармацевтические фабрики, находящиеся в ведении главных аптечных управлений министерств здравоохранения союзных республик. Они имеются в каждом областном, краевом (а в Москве и Ленинграде — городском) аптечном управлении и призваны обеспечить лекарственной продукцией свою область, край, автономную республику. Фармацевтические фабрики и фармацевтические производства выпускают галеновые препараты, для производства которых требуется относительно несложное оборудование, лекарственные формы по наиболее часто встречающимся прописям, и занимаются их расфасовкой. В некоторых аптечных управлениях (московское и ленинградское) эти предприятия очень крупные и подобно фармацевтическим заводам в состоянии вырабатывать галеновые препараты типа сухих экстрактов, новогаленовые препараты и такие лекарственные дозированные формы, как растворы в ампулах.

Фармацевтические заводы построены по цеховому принципу. Если эти заводы не узко специализированы, то обычно они имеют четыре основных цеха: 1) галеновый; 2) таблеточный; 3) ампульный; 4) фасовочный.

В галеновом цехе сосредоточено производство экстрактов и настоек, а также новогаленовых препаратов, биогенных стимуляторов и т. д. В этом цехе производится экстрагирование растительного сырья различными методами (мацерация, перколяция, циркуляция и др.), операции по разделению жидкой и твердой фаз (отстаивание, фильтрование, центрифугирование, прессование), отгонка спирта и других экстрагентов, выпаривание, сушка под вакуумом, растворение, смешение и т. д.

В таблеточном цехе изготавливаются таблетки, представляющие собой спрессованные порошкообразные смеси. Основные производственные операции в этом цехе — измельчение исходных веществ, смешение, гранулирование (зернение) массы и таблетирование.

В ампульном цехе изготавливаются растворы в ампулах для инъекций. Здесь производственный цикл складывается из растворения исходных веществ, фильтрования растворов, изготовления ампул, подготовки их к наполнению (мойка и другие операции), наполнения, запайки, стерилизации и этикетирования.

В фасовочном цехе фасуется продукция, вырабатываемая заводом.

Работа в цехах проводится по отделениям (производственные участки), вырабатывающим определенные виды продукции или выполняющим операции. Совсем недавно на фармацевтических заводах союзного значения были еще мазовые цехи, но вследствие передачи производства основной номенклатуры мазей фармацевтическим фабрикам они превратились в отделения (участки) галенового цеха. На заводах специализированного профиля могут быть такие цеха, как пластырный, бинторезный, суппозиторный и др. Заводы узкого профиля могут быть одноцеховые, например завод, выпускающий горчичники.

На каждом фармацевтическом заводе, кроме основных цехов, имеются подсобные цехи и отделения, которые участвуют в выполнении производственной программы путем обслуживания основных цехов. Сюда нужно отнести ремонтный цех, котельные отделения, картонажную мастерскую, складское хозяйство, заводской транспорт, тарную мастерскую и т. д. Особое место занимает на заводе экспериментальная лаборатория, которая решает вопросы, связанные с совершенствованием производства, и отдел технического контроля (ОТК), осуществляющий контроль на всех участках производства и санкционирующий выпуск готовой продукции с завода.

Предприятия местной фармацевтической промышленности, как правило, построены по тому же принципу, что и фармацевтические заводы, и чем они крупнее, тем ближе к заводам в организационном отношении. Большею частью такие предприятия имеют цехи: 1) галеновый, 2) мазевый, 3) таблеточный и 4) фасовочный. Ампульные цехи есть только на наиболее крупных фабриках. Особенность фармацевтического производства аптечного управления состоит в том, что оно является мелкосерийным. Для мелкосерийного производства естественно применение на отдельных операциях ручного труда.

Фармацевтические заводы союзного подчинения относятся к категории крупносерийных производств, по мере специализации и профилизации перерастающих в массовые производства. Для них характерны применение поточного метода, максимальная механизация производственного процесса и в ряде случаев полная автоматизация производства.

Взаимосвязь и соотношение между аптечным и промышленным производством лекарств

Производство лекарств в условиях аптеки носит характер *ex tempore*, т. е. они готовятся по мере поступления рецептов (по мере требования). Однако аптека стремится предусмотреть количество и характер ожидаемых рецептов и заранее подготовить некоторые лекарства, т. е. иметь их готовыми или в виде полуфабрикатов, чтобы в нужный момент на отпуск их тратилось как можно меньше времени. Это стремление вытекает из основной задачи, которая стоит перед советской фармацией: оказание быстрой, безотказной и высококачественной лекарственной помощи.

Ускорение отпуска лекарств из аптек с одновременным повышением их качества может быть достигнуто разными путями: 1) улучшением организации труда и рационализацией рабочего места ассистента, исключающей потерю времени на выполнение подсобных операций, на подбор необходимых медикаментов, посуды, вспомогательных материалов и т. д.; 2) механизацией процесса изготовления лекарств путем введения в практику несложных по конструкции приборов или приспособлений, ускоряющих, например, эмульгирование масел, изготовление пилюльных масс и разделение их на дозы и т. д.; 3) организацией внутриаптечных заготовок: приготовлением запаса концентратов, раство-

ров, фасовкой часто прописываемых простых порошков и т. д.; 4) переносом в условия фармацевтических заводов и фармацевтических фабрик или фармацевтических производств лекарств, выдерживающих длительное хранение и являющихся транспортабельными, потребность в которых постоянна и притом значительна.

Массовое изготовление лекарств, или, как их часто называют, готовых лекарственных средств, на заводах и фабриках коренным образом улучшает оказание лекарственной помощи населению. Широкое внедрение их в аптечную практику: 1) ускоряет отпуск лекарств из аптек, что особенно важно в периоды сезонных вспышек тех или иных заболеваний; 2) повышает качество лекарства, поскольку в условиях завода значительно легче, чем в аптеке, обеспечить контроль на всех стадиях их производства; 3) улучшает условия транспортирования лекарств в отдаленные районы страны и сельские врачебные пункты, так как готовым лекарствам придается рациональная, транспортабельная, стандартная, унифицированная упаковка; 4) удешевляет стоимость лекарств, поскольку в условиях завода обеспечивается внедрение передовой техники в их производство.

Совершенно очевидно, что снабжение аптечной сети готовыми лекарствами помогает рационализировать работу рецептурно-производственного отделения аптеки и высвобождает определенное количество фармацевтических работников, которые до этого были заняты на производстве экстенпоральных лекарств. Готовые лекарства в рецептуре советских аптек в среднем для СССР сейчас составляют 82%.

Говоря о значении готовых лекарств, не следует представлять, что ими может быть удовлетворена вся рецептура аптеки. Одни стандартные прописи, имеющиеся в аптеке в готовом виде, не могут полностью удовлетворять врача. Поэтому вполне закономерно, что в аптеке наряду с широким ассортиментом готовых лекарств значительное место всегда будут занимать лекарства, приготовляемые *ex tempore*. В производственной рецептуре будут, очевидно, преобладать наиболее сложные прописи лекарств, изготовление которых потребует высокой квалификации аптечных работников.

НОРМИРОВАНИЕ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВ

Качество лекарств находится в прямой зависимости от качества исходных сырьевых материалов (содержание фармакологически активных веществ в растительном сырье) и исходных препаратов (содержание в них чистой лекарственной субстанции) и от должной их чистоты. Источниками загрязнений лекарственных препаратов могут быть прежде всего примеси материалов, из которых сделана аппаратура, применяемая для изготовления препаратов, а затем сырья, из которого он получен. Например, при производстве экстрактов для извлечения действующих веществ из лекарственного растительного сырья используются металлические перколяторы. Они могут быть причиной появления в экстракте примеси тяжелых металлов: свинца (из полуды), железа и, что очень опасно, мышьяка. В исходном растительном сырье также присутствуют примеси минерального и органического происхождения, которые в той или иной степени отражаются на чистоте вытяжки. Наконец, качество экстракта как лекарственного препарата будет зависеть от должного содержания в сырье действующих веществ.

Качество лекарства в равной степени зависит и от способа его приготовления. Можно применять вполне доброкачественные препараты и тем не менее получить недоброкачественное лекарство. Например, можно взять траву горьцвета с нормальной биологической активностью, но, нарушив температурный режим в процессе приготовления из нее на-

стоя, получить лекарство с пониженной или утраченной биологической активностью.

Из сказанного очевидно, что качество применяемых лекарственных препаратов и сырья, а также способы изготовления лекарств и галеновых препаратов должны соответствовать определенным требованиям и нормам. Это необходимое нормирование осуществляется с помощью официальных руководств, называемых фармакопеями.

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ

Термин «фармакопея» происходит от греческих слов *pharmakon* — лекарство, *ya* и *poieo* — делаю. Это название не сразу укоренилось за официальными документами, регулирующими качество лекарств. Вначале они назывались диспенсаториями (от лат. *dispensare* — развешивать, распределять) и антидотариями (руководство по противоядиям). Термин «фармакопея» впервые был применен в сочинении, вышедшем в 1546 г. в Лионе («*Pharmacopoea Lugdunensis*»).

Государственная фармакопея СССР — свод, сборник обязательных общегосударственных стандартов и положений, нормирующих качество наиболее важных лекарственных средств, лекарств и лекарственных форм, применяемых современной медициной. Стандарт — слово английского происхождения и означает «образец», «норма».

В СССР фармакопея имеет законодательный характер и ее предписания совершенно обязательны для всех учреждений и предприятий всех ведомств, изготавливающих, хранящих, контролирующих и применяющих лекарственные средства. Иначе говоря, в СССР фармакопея является единой. Отсюда и ее название «Государственная фармакопея Союза Советских Социалистических Республик». Работа по пересмотру фармакопей и уточнению ее стандартов (статей) в СССР проводится фармакопейным комитетом Министерства здравоохранения СССР, который для этой цели привлекает научные учреждения, отдельных ученых и специалистов различных производств.

В настоящее время фармакопеи существуют почти во всех странах мира; издаются они также правительственными органами, составляются с привлечением ученых и отражают достижения фармацевтической науки данного государства.

Первые фармакопеи издавались на латинском языке, общепринятом тогда для научных работ. Первая Российская фармакопея на русском языке была издана в 1866 г. С этого времени по 1917 г. вышло в свет шесть изданий Российской фармакопеи: первое — в 1866 г., второе — в 1871 г., третье — в 1880 г., четвертое — в 1891 г., пятое — в 1902 г. и шестое — в 1910 г.

Первая советская фармакопея была издана в 1925 г. под названием «Государственная фармакопея». С целью сохранения преемственности ей был присвоен порядковый номер (VII издание). ГФVII¹ была выпущена дополнительными тиражами в 1929, 1934, 1937 и 1942 гг. В 1946 г. вышла ГФVIII. В 1952 г. ГФVIII была издана вторым тиражом. Одновременно с ним было выпущено первое дополнение к Фармакопее.

В 1961 г. вступила в действие ГФIX.

В 1969 г. вышла ГФX, которая является одним из звеньев обширной системы мероприятий, направленных на укрепление здравоохранения в нашей стране. Прогресс советской науки позволил значительно расширить и улучшить новую фармакопею. Содержание большинства статей обновлено, 223 статьи (около 30%) — новые. Исключены из но-

¹ В дальнейшем изложении фармакопей будут обозначаться сокращенно: ГФVII — Государственная фармакопея СССР VII издания, ГФVIII — Государственная фармакопея СССР VIII издания и т. д.

менклатуры устаревшие препараты, снятые с производства, а также препараты, имеющие ограниченное применение. В ГФХ увеличилось количество антибиотиков (с 8 до 20), впервые в нее включены радиоактивные препараты, вошло много оригинальных отечественных лекарств (бензонал, ацеклидин, диколин, оксилидин, метазид и др.). Значительно увеличилась номенклатура прописей таблеток и лекарств в ампулах. Количество объектов лекарственного растительного сырья и продуктов их первичной переработки, оставленных в качестве официальных, сократилось, поскольку нормирование их качества было переклещено на МРТУ. То же произошло с группой галеновых препаратов — по ГФХ нормируется только 32 препарата; все остальные галеновые препараты нормируются МРТУ или по соответствующим статьям ГФХ. В ГФХ много внимания уделено дальнейшему повышению качества лекарственных препаратов в соответствии с лучшими отечественными и зарубежными образцами. ГФХ продолжает прогрессивную тенденцию — модернизацию методов анализа и широкое внедрение физико-химических и новых биологических методов исследования.

В ГФХ изменен порядок расположения статей. Статьи на лекарственные формы для индивидуальных веществ (таблетки, растворы в ампулах) размещены непосредственно после статьи на исходное вещество. Этот порядок не распространен на объекты лекарственного растительного сырья и получаемые из них препараты. В развитие номенклатурных принципов, заложенных в ГФХ, основным является латинское химическое название, соответствующее номенклатуре, принятой Международной фармакопеей. В частных статьях раздел «Свойства» заменен разделом «Описание». Рубрика «Высшие дозы» для ряда препаратов списков А и Б представлена в более развернутом виде с указанием доз при разных способах введения. В связи с наличием специального указателя о сроках годности препаратов этот пункт из статей опущен; указаны лишь сроки переконтроля для некоторых новогаленовых препаратов сердечного действия, эфира и хлороформа для наркоза. Следует отметить включение в «Приложение» переработанных и уточненных таблиц высших разовых и суточных доз ядовитых и сильнодействующих веществ для взрослых и детей.

Технические условия (ТУ). В своем первоначальном виде фармакопея была руководством по приготовлению лекарств. Со временем ее характер и содержание стали видоизменяться. Фармакопея стала не только приводить описание лекарственных форм и приготовление разных лекарств, но и описывать, а затем нормировать качество исходных лекарственных средств. Современная фармакопея, как видно из анализа ГФХ и ГФХ, стала в основном сборником стандартов на лекарственные средства, причем с четкой ориентацией на нормирование их качества и методов исследования. С другой стороны, в фармакопее ограничивалось общее количество частных статей (на уровне, не превышающем 750—800 наименований) при непрерывно увеличивающемся общем количестве лекарственных препаратов и отдельных прописей лекарств в виде той или иной лекарственной формы. Все вместе взятое предопределило в дальнейшем порядок формирования фармакопейной номенклатуры, а также объема и содержания нормирования технологии галеновых препаратов и лекарственных форм.

Нормирование конкретной технологии приготовления галеновых препаратов и лекарственных форм стало переноситься в регламенты. Фармакопея ограничивалась лишь изложением основных технологических принципов в виде общих групповых статей (например, для порошков, сборов, пилюль, настоев, эмульсий и т. д.) или, помимо общей статьи, в отдельных прописях нормировались только некоторые специфические параметры, например количество вспомогательных веществ

(в таблетках), концентрация спирта (в настойках и экстрактах), режим стерилизации, pH среды и стабилизаторы (в растворах для инъекций), вид основы (в мазях и т. д.).

В отношении многих препаратов, сырьевых объектов и прописей лекарственных форм, не включаемых в ГФ, Фармакопейным комитетом в 60-х годах была принята другая форма нормирования их качества — форма технических условий или временных технических условий. Подобно статьям в фармакопее, технические условия носили общесоюзный (межреспубликанский) характер и обозначались как МРТУ и ВМРТУ.

МРТУ составлялись по той же схеме, что и фармакопейные статьи; их разработке предшествовали такие же исследования, как и на фармакопейные объекты.

НОВАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ СИСТЕМА СТАНДАРТИЗАЦИИ И УНИФИКАЦИИ НОРМИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВ

В январе 1965 г. Совет Министров СССР принял постановление «Об улучшении работы по стандартизации в стране». На основании этого постановления Комитетом стандартов, мер и измерительных приборов при Совете Министров СССР была разработана Государственная система стандартизации, которая в самой высокой форме — Государственных стандартов Союза ССР (ГОСТ 1.0-68; 1.1-68; 1.2-68; 1.3-68; 1.4-68 и 1.5-68), с 1 января 1968 г. вошла в действие.

К основным задачам стандартизации ГОСТ 1.0-68¹ относит: установление требований к качеству готовой продукции на основе комплексной стандартизации качественных характеристик данной продукции, а также сырья, материалов, полуфабрикатов и комплектующих изделий, необходимых для ее изготовления с высокими показателями качества и эффективной эксплуатации; определение единой системы показателей качества продукции, методов и средств ее испытания и контроля, а также необходимого уровня надежности и долговечности в зависимости от назначения изделий и условий их эксплуатации.

По ГОСТ 1.0-68 стандарты в СССР подразделяются на следующие категории: государственные стандарты Союза ССР (ГОСТ); отраслевые стандарты (ОСТ); республиканские стандарты (РСТ); стандарты предприятий (СТП).

Некоторые лекарственные средства (препараты) могут иметь одновременно и немедицинское значение. На такую конкретную продукцию, выпускаемую или применяемую во многих отраслях народного хозяйства СССР и союзных республик, устанавливаются ГОСТы, утверждаемые комитетом стандартов.

Подавляющее большинство лекарственных средств (препараты) и готовых лекарств промышленного производства является отраслевой продукцией, выпускаемой и применяемой для медицинских целей. Поэтому вся нормативно-техническая документация (НТД) на лекарственные препараты и готовые лекарственные средства является отраслевой документацией, утверждаемой в соответствии с ГОСТ 1.0-68 Министерством здравоохранения СССР. На основании приказа министра здравоохранения СССР № 357 от 19 мая 1971 г. был утвержден ОСТ 42-1-71 «Порядок разработки, согласования и утверждения нормативно-технической документации на лекарственные средства и лекарственное сырье». Согласно этому отраслевому стандарту, НТД подразделяется

¹ Государственный стандарт Союза ССР — Государственная система стандартизации. Основные положения. ГОСТ 1.0-68. Изд. официальное. Комитет стандартов, мер и измерительных приборов при Совете Министров СССР (Комитет стандартов). — М., 1969.

на следующие категории: фармакопейные статьи (ФС); временные фармакопейные статьи (ВФС); отраслевые стандарты (ОСТ).

Фармакопейные статьи на препараты, имеющие наибольшую терапевтическую ценность, широко применяемые в медицинской практике и обладающие высокими качественными показателями, включаются в ГФ СССР.

На лекарственные средства серийного производства, разрешенные к медицинскому применению, утверждаются ФС. На лекарственные средства, намечаемые к серийному производству и вырабатываемые в порядке первых промышленных (установочных) серий новых лекарственных средств утверждаются ВФС сроком не более чем на 3 года. ГФ СССР, ФС и ВФС имеют статус государственных стандартов. Помимо того, все лекарственные средства, лекарственные формы и прописи лекарств, помещенные в фармакопее, называются официальными (от лат. *officina* — аптека). Лекарственные средства и прописи лекарств, не включенные в фармакопею, рассматриваются как неофициальные.

ОСТы устанавливаются на дополнительные технические требования и групповые характеристики, необходимые для изготовления и поставки лекарственных средств (например, правила приемки, маркировки, упаковки, хранения, транспортирования, нормы в области техники безопасности и др.). ОСТы утверждаются ММП по согласованию с Министерством здравоохранения СССР.

ОСТ 42-1-71 установлен порядок построения, содержания и изложения фармакопейных статей всех категорий для всех групп лекарственных средств и готовых лекарств промышленного изготовления.

Применительно к фармацевтическим препаратам и лекарственным формам ФС и ВФС имеют следующую структуру. Дается наименование препарата (лекарства) на латинском и русском языках. В наименовании всегда первым словом идет название лекарственной формы (имя существительное), а последующими — определения (имена прилагательные) в порядке их значимости. Например: «Капли камфорно-эфирно-валериановые».

Последующие разделы статьи идут в таком порядке: состав; описание; растворимость; подлинность; прозрачность и цветность; предел кислотности, щелочности, pH; сухой остаток; содержание спирта; температура кипения; плотность; показатель преломления; угол вращения; вязкость; определение воды; тяжелые металлы; количественное определение; методы контроля; упаковка; маркировка; транспортирование; хранение срок годности; основные фармакологические действия.

В зависимости от особенностей препарата или лекарственной формы отдельные разделы могут опускаться и пополняться другими, специальными для данного объекта (например, распадаемость, испытание на стерильность, пирогенность, токсичность и т. п.).

Состав препарата (лекарственной формы) приводится в виде перечня компонентов с указанием соответствующей НТД. Количество каждого компонента дается из расчета получения 100 г препарата. Для настоек, жидких экстрактов, сиропов, растворов, ароматных вод, спиртов — из расчета на 1 л или 1 кг, для таблеток, драже, суппозиториев, капсул — состав на одну единицу данной лекарственной формы; для капельно-дозированных лекарств — количество каждого компонента из расчета получения 100 мл препарата.

Содержание (норма) основного вещества приводится в разделе «Количественное определение» в процентах, активность — в единицах действия (ЕД) и микрограммах (мкг) на 1 мг в пересчете на активное вещество (ЕД/мг или мкг/мг) в препарате или его лекарственных формах. Для таблеток указываются пределы содержания основного вещества в граммах в одной таблетке, считая на средний вес ее, в суппо-

зиториях — в граммах на одну свечу или шарик, в драже — в граммах на одно драже, в растворах для инъекций — в граммах на 1 мл.

Фармакопейные статьи всех категорий после их утверждения регистрируются Министерством здравоохранения СССР с присвоением обозначения, состоящего из индекса министерства (42), регистрационного номера и последних двух цифр года утверждения или пересмотра статьи.

Фармакопейный комитет проводит работу по пересмотру статей ГФХ на препараты, не утратившие медицинского значения (категория ФС), а также ранее утвержденных МРТУ и ВМРТУ на препараты и лекарственные формы, апробированные практикой лечения (категории ФС и ВФС). Одновременно разрабатываются ФС на новые объекты для предстоящего издания ГФХI.

МЕЖДУНАРОДНАЯ СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВ

Для установления единообразия в номенклатуре, методах исследования, оценке качества лекарств, дозировке сильнодействующих средств и по ряду других вопросов нормирования лекарств устанавливаются международные конвенции (соглашения). В 1906 г. Россия принимала участие в конференции, выработавшей текст I Международной конвенции, соглашение по которой царское правительство ратифицировало в 1907 г. Вторая конференция, созданная в 1925 г. Лигой наций, проходила без участия СССР. В настоящее время необходимый контакт по лекарственным средствам с другими странами осуществляется через Организацию Объединенных Наций (ООН), при участии которой было выпущено первое издание Международной фармакопеи — *Pharmacopoea Internationalis* (на англ. языке). В 1969 г. вышло ее второе издание (часть тиража — на русск. языке).

Значительная работа по стандартизации лекарственных средств проводится также в Совете экономического взаимопомощи (СЭВ) — органе сотрудничества социалистических стран. Постоянная комиссия по химической промышленности регулярно издает «Сборники унифицированных требований и методов испытания лекарственных средств», известные под названием *Compendium medicamentorum*.

НОРМИРОВАНИЕ ЯДОВИТЫХ И СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Ядовитые и сильнодействующие лекарственные средства

Среди обширного количества лекарственных средств, применяемых в современной медицине, имеется группа препаратов, физиологическое действие которых на организм проявляется уже при малых и весьма малых их разовых дозах. Такие лекарственные средства называются ядовитыми и сильнодействующими. Различие между ядовитыми и сильнодействующими средствами большей частью только количественное: первые применяются обычно в дозах порядка тысячных и десятитысячных долей грамма, а сильнодействующие — в сотых и десятых долях грамма. Какие лекарственные средства являются ядовитыми и какие должны рассматриваться как сильнодействующие — указывается в фармакопее. Все ядовитые лекарственные средства собраны в специальный список, называемый списком А, сильнодействующие — в список Б, помещенные в «Вводной части» фармакопеи. О принадлежности лекарственного средства к тому или иному списку говорится, кроме того, в фармакопейных статьях в рубрике «Хранение».

По мере изменения номенклатуры лекарственных средств меняется и

содержание списков А и Б. В ГФХ в список А включено 116 наименований ядовитых лекарственных средств. Из 116 наименований 26 помещены в списке со знаком □. Этим знаком отмечены наркотические и другие вещества, подлежащие отпуску из аптек согласно особым указаниям Министерства здравоохранения СССР.

Список Б включает 326 наименований.

Ядовитые и сильнодействующие лекарственные средства по сравнению с остальными требуют особенно осторожного обращения. В целях предупреждения несчастных случаев, а также злоупотреблений Министерством здравоохранения СССР установлены специальные «Правила хранения, учета и отпуска ядовитых, наркотических и сильнодействующих лекарственных средств в хозрасчетных аптеках» и «на фармацевтических предприятиях»¹. Правилами предусмотрено прежде всего изолирование ядовитых и сильнодействующих лекарственных средств от всех прочих. В условиях аптеки для этой цели выделяются сейфы и специальные шкафы. Наркотические и особо ядовитые средства должны храниться только в сейфах, при этом особо ядовитые средства (мышьяковистый ангидрид, натрия арсенат, стрихнина нитрат, ртутный гидроклорид и ртутный оксидианид) — во внутреннем, запирающемся на замок, отделении сейфа. Все остальные ядовитые средства списка А хранятся в запирающемся металлическом шкафу. На внутренней стороне дверок сейфа и этого шкафа должна быть надпись: «А. Venepa», а также прикреплен список ядовитых веществ, хранящихся в шкафу, с указанием разовых и суточных доз. Надписи на штангласах с ядовитыми лекарственными веществами должны быть белого цвета на черном фоне с обязательным указанием высших разовых и суточных доз (рис. 1). В шкафу А должны находиться ручные весы, разновес, ступки, цилиндры и воронки, требующиеся при отпуске или изготовлении лекарств, в состав которых входят ядовитые вещества. В «Правилах» обращается внимание на то, что мытье и обработку перечисленных предметов необходимо производить отдельно от другой посуды под наблюдением фармацевта. Шкаф А должен находиться постоянно под замком, а после рабочего дня его опломбировывают или опечатывают. Ключи от шкафа, пломбир или печать должны находиться у управляющего аптекой или у лица, уполномоченного приказом по аптеке. Шкаф А в аптеке имеется как в отделении запасов, так и в рецептурно-производственном отделении. Изготовленные лекарства, в состав которых входят ядовитые вещества, после проверки их контролером-рецептаром опечатываются и хранятся до отпуска в отдельном запирающемся шкафчике.

На внутренней стороне дверок шкафа, в котором хранятся сильнодействующие лекарственные вещества, должна быть надпись: «Б Негойса». Надписи на штангласах должны быть красного цвета на белом фоне с указанием высших разовых и суточных доз. Шкаф Б после окончания рабочего дня следует запирать.

Указанными списками не охватываются все фактически встречающиеся в рецептуре ядовитые и сильнодействующие вещества. В связи

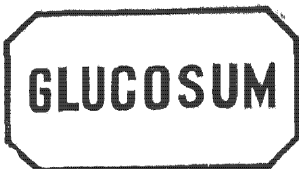
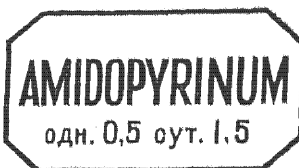


Рис. 1. Образцы этикеток на штангласах.

¹ Утверждены приказом № 523 от 3 июля 1968 г. Кроме правил для аптек, одновременно утверждены аналогичные правила для аптечных складов, аналитических лабораторий, вузов, лечебно-профилактических и научно-исследовательских учреждений.

с этим в ГФХ (в примечаниях к спискам А и Б) имеется указание о том, что ядовитые и сильнодействующие лекарственные вещества, не помещенные в списках А и Б, но находящиеся в аптеках, хранят соответственно в шкафу А (под замком) или в шкафу Б (с предосторожностью, отдельно от других лекарственных средств).

В равной степени правила хранения, установленные для веществ списков А и Б, распространяются на готовые лекарства (в таблетках, ампулах и др.), содержащие ядовитые или сильнодействующие вещества.

В условиях производственного предприятия имеют дело с большими, чем в аптеках, количествами ядовитых и сильнодействующих веществ. В связи с этим ядовитые лекарственные вещества хранятся в специальной комнате с железными решетками на окнах и обитой железом дверью. Наркотические и особо ядовитые вещества хранятся в этой комнате в металлическом закрывающемся шкафу. Для расфасовки, измельчения, отвешивания, отмеривания ядовитых веществ в комнате для хранения должны иметься специальные приборы и посуда. Хранилище для веществ списка А держат закрытым, а после рабочего дня опечатывают или опломбировывают. Ключи от хранилища, печать и пломбир должны находиться у лица, ответственного за хранение ядов. Доступ в хранилище (для расфасовки и других производственных операций) имеют только лица, получившие на это письменное разрешение от руководителя предприятия. Сильнодействующие вещества списка Б на фармацевтических производственных предприятиях хранятся также в особых помещениях или шкафах с предосторожностью отдельно от других лекарственных веществ. Ключи от хранилища (и шкафов) должны находиться у лица, ответственного за хранение этой группы веществ.

Учение о дозах лекарственных веществ

Определенные количества лекарственных веществ, вводимых в организм, называют дозами (doses). Дозы лекарственных веществ выражают в граммах или миллилитрах, причем в рецептах после цифры, выражающей дозу, обозначение «г» или «мл» не делается.

Наименьшая доза лекарственного вещества, способная вызвать фармакологическую реакцию, называется минимальной действующей. Дозы, которые вызывают реакцию, выходящую за пределы нормальных физиологических реакций и носящую патологические черты, называются токсическими. Наименьшая доза, вызывающая подобную реакцию, называется минимальной токсической. При дальнейшем увеличении дозы токсические явления могут завершиться смертью; такие дозы называются летальными. Совершенно очевидно, что в лечебной практике могут быть использованы только дозы в пределах от минимальной действующей до минимальной токсической.

Поскольку минимальные токсические дозы не могут быть установлены на человеке, возникла необходимость определить носящие условный характер высшие дозы, которые всегда ниже (в целях безопасности) минимальных токсических доз. Высшие дозы вносятся в фармакопею. Поскольку лекарственные вещества могут назначаться на один прием — *pro dosi* (такие дозы называются разовыми) или для приема в течение суток — *pro die* (суточные дозы), то в фармакопее приводятся как высшие разовые, так и высшие суточные дозы ядовитых и сильнодействующих лекарственных веществ. Высшие дозы лекарственных веществ постоянно уточняются и пересматриваются перед каждым новым изданием фармакопей. В настоящее время в нашей стране руководствуются высшими дозами, приведенными в ГФХ.

В своей практической деятельности врачи пользуются дозами в пределах между минимальной действующей и высшей; все дозы, находящиеся в этом диапазоне, называются средними терапевтическими дозами. Средние терапевтические дозы обычно составляют $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{4}$ высшей дозы. Выбор эффективной дозы зависит от характера заболевания, локализации процесса пола, возраста и других причин.

ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ НОРМАТИВНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ

Все лекарства готовятся по соответствующей, утвержденной в установленном порядке, нормативно-технической документации. Для лекарств индивидуального назначения, отпускаемых аптеками, таким нормативно-техническим документом является рецепт, или лекарств массового производства — промышленный регламент.

Рецепт

Рецептом (медицинским) называется письменное поручение лечебного учреждения аптеке о приготовлении лекарства по определенной прописи и отпуске его больному, с указанием способа употребления. Лекарства могут либо готовиться в аптеке согласно индивидуальной прописи, предназначенной для данного больного, либо отпускаться в готовом виде в соответствии со стандартной прописью, помещенной в фармакопее или другом нормативном документе. Прописи первого рода называются магистральными — *formulae magistrales* (от лат. *magister* — наставник, учитель, в данном случае — врач, составивший пропись). Прописи, помещенные в фармакопее, называются фармакопейными, или официальными, — *formulae officinales* (от лат. *officina* — мастерская лекарств, или аптека).

Прописи, помещенные в мануалах, называются мануальными — *formulae manuales*. Составляются рецепты издавна в большинстве стран на латинском языке, ставшем международным в этой области.

В той медицинской документации, которая оформляется в каждом случае заболевания, рецепту принадлежит особое место. И это вполне понятно, поскольку по рецепту готовится и отпускается лекарство, призванное пресечь это заболевание. Составление каждого рецепта требует от врача весьма серьезного и вдумчивого отношения, так как небрежно или неправильно выписанный рецепт может вызвать затруднения и задержку в изготовлении и отпуске лекарств, а при грубых, пропущенных фармацевтом ошибках бывает причиной несчастного случая. Совершенно справедливым является предостережение старых клиницистов, что «такой маленький листок бумаги может сделать несчастными трех человек: больного, врача и фармацевта».

Правила выписывания рецептов

Вопросу правильного выписывания рецептов у нас уделяется особое внимание. Взамен устаревших правил 1959 г. Приказом № 1230 от 27 декабря 1976 г. «О порядке выписывания рецептов для амбулаторных больных и отпуска по ним лекарств» Министерством здравоохранения СССР утверждены и введены в действие с 1 июля 1977 г.:

1) правила выписывания рецептов на лекарства для амбулаторных больных;

2) формы бланков рецептов на 4 группы лекарств с учетом категорий больных, степени оплаты стоимости лекарств и лекарственных средств, являющихся наркотическими;

3) инструкция о порядке хранения рецептурных бланков;

4) правила отпуска лекарств из аптечных учреждений.

Одновременно этим приказом утверждена форма личной печати врача, которая выдается практикующим врачам, работающим в лечебно-профилактических учреждениях и пользующимся ею при выписывании рецептов.

Министерством здравоохранения СССР утверждены следующие формы бланков рецептов.

Форма 1 — для отпуска лекарств за полную стоимость взрослым и детям.

Форма 2 — для отпуска бесплатно детям до года и прочим категориям больных.

Форма 3 — для отпуска лекарств инвалидам Отечественной войны и с оплатой 20%.

Форма 4 — для отпуска наркотических лекарственных средств.

Бланки печатаются типографским способом размером 105×148 мм: форм 1—3 — на белой бумаге, формы 4 — на бумаге розового цвета. Формы 1—3 имеют графы и текст на лицевой и оборотной сторонах бланков, форма 4 — односторонняя. На лицевых сторонах бланков приведены все основные графы рецепта, а на оборотных: формы 1 — памятка врачу, формы 2, 3 — инструкция по шифровке рецептурного бланка. Формы 2—3 предусматривают заполнение копий рецептурных бланков, имеющих содержание их лицевых сторон.

Утвержденные формы рецептурных бланков предусматривают использование средств вычислительной техники для механизации и автоматизации учетных и расчетных операций за отпущенные из аптек по рецептам лекарства, а также обработки содержащейся в рецептах информации для оценки рациональности фармакотерапии и совершенствования фармацевтической технологии. В связи с этим по сравнению с ранее действовавшими (до 1977 г.) формами рецептурных бланков в содержание лицевой стороны бланков включен ряд специальных граф для шифровки необходимых сведений.

Рецепт должен быть написан чернилами разборчиво, с обязательным заполнением всех граф бланка. Вносить в рецепт исправления не разрешается; если допущены ошибки, рецепт должен быть переписан.

Названия препаратов в рецептах пишутся на латинском языке в родительном падеже с заглавной буквы и должны обозначаться по номенклатуре, указанной в ГФ СССР, во избежание догадок и разных толкований написанного рецепта. Разрешается применять сокращения, но лишь так, чтобы нельзя было смешать одно название с другим. Зарегистрирован ряд несчастных случаев, причиной которых были неправильные сокращения названий при прописывании рецептов. Например, трудно понять, что прописано при таком сокращении названия препаратов: *Natr. sulf.* В данном случае могут иметься в виду: *Natrium sulfuricum* (натрия сульфат Na_2SO_4), *Natrium sulfuratum* (натрия сульфид Na_2S), *Natrium sulfurosum* (натрия сульфит Na_2SO_3). Все эти препараты имеют совершенно разное применение: натрия сульфат (глауберова соль) применяется в качестве слабительного. Натрия сульфит используется как антиоксидант в случае приготовления некоторых растворов для инъекций. Натрия сульфид входит в состав депиляториев.

В каждом рецепте должны быть точно указаны доза и способ употребления лекарства (сколько раз в день следует его принимать, когда, т. е. до еды или после, натощак и т. д.). Запрещается ограничиваться общими указаниями: «Как сказано», «Способ употребления известен», «Внутреннее» и т. д.

Если врачу необходимо сделать указание об экстренности пригото-

ления и отпуска лекарств он в верхнем правом углу рецепта указывает «Cito» — скоро, быстро или «Statim» — немедленно, тотчас. Если с обозначением «Cito» рецептов имеется несколько, в первую очередь отпускаются противоядия, кислород и т. д.

Разберем структуру правильно выписанного рецепта по форме 1 (рис. 2). Рецепт состоит из следующих разделов и граф (на лицевой стороне).

1. Название лечебно-профилактического учреждения и его шифр (печатается обычно типографским способом, но можно пользоваться штампом).

2. Возрастная группа больного: детский или взрослый. Ненужное зачеркивается.

3. Дата выписки рецепта (число, месяц, год).

4. Фамилия и инициалы больного — *nomē aegroti* (разборчиво): для детей и лиц старше 60 лет указывается их возраст. Если больным является сам врач, выписавший рецепт, то указывается: *pro autore* или *pro me* (для автора, для меня). В этом случае текст сигнатуры может быть сокращенным.

5. Фамилия и инициалы врача — *nomē medici* (разборчиво). По приказу указываются также должность и звание лица, выдавшего рецепт.

6. Обращение врача к фармацевту (*invocatio*). Пишется на латинском языке словом «Recipe» (возьми), обозначаемым сокращенно: «Rp.».

7. Состав лекарства, лекарственная пропись — *Designatio materialium*, перечень лекарственных веществ, приводимых в определенной последовательности. Вначале приводят главное (ядовитое, наркотическое, сильнодействующее) лекарственное вещество — *basis*, затем следует вещество (или вещества), содействующие главному веществу в проявлении должного лечебного эффекта — *adjuvans*, далее указываются вещества, улучшающие вкус и запах лекарства — *corrigenes*, и под конец указываются формообразующие вещества, которые являются средой или основой для распределения указанных выше веществ — *constituens vehiculum*, *excipiens*, *menstruum*. Содействующие и корректирующие вещества могут встречаться не во всех рецептах.

8. Обозначение лекарственной формы и связанных с ней технологических операций — *scriptio*. Эта часть рецепта формулируется по-разному, в зависимости от вида лекарственной формы и установленных латинских сокращений.

9. Способ применения, порядок приема и хранения лекарства — *signatura* — обозначаются на русском или русском и национальном языках.

10. Подпись и личная печать врача.

На лицевой стороне бланка, слева от разделов 6—9, имеются две графы (для таксировки лекарственной прописи), а также указание о сроке действительности рецепта — 10 дней или 2 мес (ненужное зачеркивается).

На обратной стороне рецепта, помимо памятки врачу, имеются графы: номер лекарства индивидуального изготовления, штамп аптеки, фамилии аптечных работников (принявшего рецепт, приготовившего, проверившего и отпустившего лекарство по данному рецепту).

Бланк формы 1 позволяет прописать два лекарства. Разрешается этим воспользоваться, если оба лекарства будут содержать простые или сильнодействующие лекарственные средства. Если в состав лекарства входит ядовитое или наркотическое¹ лекарственное средство, врач имеет право выписать только одно лекарство.

¹ Не входящее в утвержденный Министерством здравоохранения СССР специальный перечень.

Лицевая сторона

Inscriptio	Пятигорская городская поликлиника им. 1 Мая г. Пятигорск, Нирова 2 тел. 20-01		1	
	Штамп лечебно-профилактического учреждения и его шифр			
	Детский	Взрослый		
Datum	Дата выписки рецепта „18“ февраля 1978 г.			
Nomen aegroti	Ф. и. о. больного и возраст Михайлов А. П., 69 лет			
Nomen medici	Ф. и. о. врача Соколов С. Д.			
Invocatio	Р	Н	Rp.: Natrii bromidi 6,0	← Basis
Designatio materialium (ordonatio)			Tincturae Valerianae 10 мл	← Adjuvans
			Aquae Menthae 15 мл	← Corrigenс
			Aquae destillatae 180 мл	← Menstruum
Subscriptio			M f. mixtura	
Signatura			S по 1 ст. лонже 3 раза в день	
	Р	Н		
Subscriptio medici	Подпись и личная печать врача Соколов С. Д.			
	Рецепт действителен в течение 10 дней, 2 мес (ненужное зачеркнуть)			

а

Рис. 2. Образец заполненного рецептурного бланка.
 а — лицевая сторона; б — оборотная сторона.

Рецептурные бланки форм 2 и 3 предназначены для бесплатного отпуска лекарств амбулаторным больным. Число таких рецептов из года в год увеличивается, что вполне закономерно для здравоохранения развитого социалистического государства.

Структура этих форм более сложная. У обеих форм 10 шифров, которые заполняются в соответствии с инструкцией, напечатанной на оборотной стороне бланка. На бланке выписывается только одно лекарство.

Рецепты по формам 2 и 3 выписываются с копией под копирку. И рецепт, и копия заверяются подписью и печатью врача, а также печатью лечебно-профилактического учреждения: «Для рецептов». Ре-

ПАМЯТКА ВРАЧУ

- 1—шифр лечебно-профилактического учреждения (печатается типографским способом или ставится штамп);
- рецепт выписывается на латинском языке, разборчиво, четко, чернилами или шариковыми ручками, исправления запрещаются;
- на одном бланке: одно лекарство, содержащее ядовитое вещество или два—простые и сильнодействующие средства;
- разрешаются только принятые правилами сокращения обозначений;
- в случае необходимости на курс лечения выписывается несколько рецептов;
- твердые и сыпучие вещества—в долях грамма (г) или г; жидкие—в миллилитрах;
- способ применения—на русском или русском и местном языках, точно; запрещается ограничиваться общими указаниями: „внутреннее“, „известно“ и т.п.
- подпись врача должна быть заверена его личной печатью;
- после отпуска лекарства рецепт остается в аптеке.
- из обозначенных указаний „Детский“, „Взрослый“ ненужное зачеркнуть

Номер лекарства индивидуального изготовления		Штамп аптеки	
Принял	Приготовил		
		Проверил	Отпустил

6

цепты таксируются и служат денежным документом для расчетов между аптеками, лечебными учреждениями.

Форма 4 является бланком для выписывания рецепта на лекарство, содержащее наркотическое вещество. Этот бланк служит документом особого учета с литерами и порядковыми номерами, напечатанными типографским способом. Рецепт на наркотическое средство должен выписывать врач, подписавший его; рецепт должен быть также подписан главным врачом лечебно-профилактического учреждения или заведующим отделением, скреплен личной печатью врача и круглой печатью учреждения.

Если лекарство, содержащее наркотическое средство, должно быть отпущено бесплатно или на льготных условиях, оно выписывается на бланках формы 2 или 3 и к каждому из них, кроме копии, прилагается рецепт, выписанный на бланке формы 4.

Рецепты на лекарства, содержащие ядовитые вещества списка А (и

этиловый спирт), должны быть скреплены печатью медицинского учреждения («Для рецептов») и личной печатью врача.

Утвержденная Министерством здравоохранения СССР инструкция о порядке хранения рецептурных бланков относится к лечебно-профилактическим учреждениям.

Правила отпуска лекарств из аптек по рецептам

Лекарство по рецепту готовится только один раз. В случае необходимости проведения больному курса лечения разрешается выписывать несколько рецептов на одно и то же лекарство с учетом установленного срока их действия.

При приеме рецепта аптека проверяет:

правильность заполнения врачом всех граф и разделов рецептурного бланка;

соответствие прописанных наркотических и приравненных к ним лекарственных средств с перечнем этих средств в приказе № 1230 (приложения I и II) и правильность оформления рецепта;

правильность оформления рецепта на выписанные лекарства, содержащие ядовитые лекарственные средства списка А, перечисленные в приказе № 1230 (приложение I, §15);

правильность оформления рецепта на лекарства, содержащие этиловый спирт;

правильность дозирования ядовитого и сильнодействующего лекарственного средства и прописывания врачом доз, превышающих однократный прием (врач обязан написать дозу этого вещества прописью и поставить восклицательный знак);

отсутствие нарушения предельно допустимого для отпуска в одном рецепте количества препаратов, приведенных в перечне приказа № 1230 (приложение I, § 20), кроме особых случаев — для онкологических больных, специальные курсовые назначения и др.;

совместимость между собой назначенных лекарственных средств в прописанной лекарственной форме.

Рецепт, выписанный с нарушением утвержденных правил или содержащий несовместимые лекарственные вещества, к исполнению аптекой не принимается и аннулируется штампом «Рецепт недействителен». Все такие рецепты остаются в аптеке и регистрируются в специальном журнале, с последующим сообщением о них руководителю соответствующего лечебно-профилактического учреждения. Врач, выдавший такой рецепт, или главный врач лечебного учреждения обязан обеспечить своевременное возобновление требуемого для больного рецепта.

В случае прописывания врачом ядовитого, наркотического или сильнодействующего вещества в дозе, превышающей высший однократный прием, без соответствующего оформления рецепта аптека обязана отпустить это лекарственное средство только в половине той дозы, которая установлена как высшая разовая. Рецепт на лекарство, содержащее ядовитое лекарственное средство, действителен не более 10 дней со дня его выдачи, на содержащее наркотическое средство — только 5 дней, рецепты на все остальные средства — в течение 2 мес. По истечении указанного срока рецепт считается недействительным и аптекой не может быть принят.

Рецепты на все отпущенные лекарства остаются в аптеке. Больным взамен рецептов при отпуске экстенпоруально изготовленных лекарств, содержащих ядовитые и наркотические вещества и этиловый спирт, выдается сигнатура с желтой полосой в верхней части и надписью: «Сигнатура», а при отпуске готовых лекарств в случае необходимости — этикетка с обозначением способа применения лекарств.

Оставленные в аптеке рецепты сохраняются: а) на лекарства, отпускаемые бесплатно или льготно — в течение 3 лет наравне с другими первичными финансовыми документами; б) на лекарства, содержащие ядовитые, наркотические и сильнодействующие вещества, а также этиловый спирт, — в течение 1 года, в) на все прочие лекарства — в течение 1 мес. По истечении сроков хранения рецепты подлежат уничтожению в установленном порядке.

Таким образом, суммируя все сказанное, рецепт является документом: 1) медицинским; 2) технологическим, точнее нормативно-техническим, разового назначения; 3) денежным основанием для расчетов с лечебными учреждениями в случае отпуска бесплатно или на льготных условиях; основанием для списания в расход медикаментов как материальных ценностей; 4) юридическим (ответственность за неправильность выписывания, изготовления и отпуска лекарства из аптеки); 5) экономико-статистическим (основание для суммирования и обработки с целью совершенствования системы лекарственного обслуживания).

Правила отпуска лекарств по требованиям лечебно-профилактических учреждений

Требования лечебно-профилактических учреждений на лекарства выписываются на латинском языке.

Требования на ядовитые и наркотические лекарственные средства, а также на этиловый спирт, должны выписываться на отдельных бланках со штампом, печатью и подписью руководителя учреждения или его заместителя по лечебной части. В требовании обязательно должно быть указано отделение или кабинет лечебного учреждения, а также назначение лекарства (для инъекций, для наружного применения, для употребления внутрь, глазные капли и т. д.); для спирта указывается его концентрация.

Сильнодействующие лекарственные средства включаются в общие с другими средствами требования и оформляются в обычном порядке в соответствии с утвержденными правилами выписывания требований.

Промышленный регламент

Производство лекарственных продуктов — препаратов и готовых лекарств — осуществляется по разработанным и утвержденным промышленным регламентам, т. е. по правилам, устанавливающим определенный порядок работы.

Промышленный регламент является не только основным технологическим документом. Он одновременно используется для проектирования промышленного производства лекарственных продуктов (если они вводятся вновь) или внесения необходимых изменений в действующее производство. Также на основании промышленного регламента: 1) устанавливаются технико-экономические нормативы, в том числе нормы расхода сырья и материалов; 2) составляются производственные инструкции по технике безопасности, промышленной санитарии и противопожарным мероприятиям, 3) разрабатываются мероприятия по утилизации отходов производства, обезвреживанию и очистке промышленных стоков и выбросов в атмосферу. Промышленные регламенты разрабатываются экспериментальными и промышленными предприятиями или по их заданиям отраслевыми научно-исследовательскими институтами и кафедрами высших учебных заведений.

Разработка промышленного регламента производится в соответствии с отраслевым стандартом ОСТ 64-2-72 («Промышленный регламент

производства химико-фармацевтического препарата. Содержание. Порядок разработки — утверждения и изменения», 1973) в три этапа.

Лабораторный регламент—технологический документ, которым завершаются научные исследования в лабораторных условиях при разработке производства лекарственного продукта. На основании лабораторного регламента проектируется и эксплуатируется опытно-промышленная установка, создаваемая для отработки новой технологии производства лекарственного продукта.

Опытно-промышленный регламент—технологический документ, которым завершается отработка новой технологии производства лекарственного продукта на опытно-промышленной установке. Этот этап может проводиться в лабораториях разработчика или в цехах предприятия. Опытно-промышленный регламент служит основой для проектирования промышленного производства лекарственного продукта.

Пусковой регламент—технологический документ, на основании которого осуществляются ввод в эксплуатацию и освоение вновь созданного промышленного производства лекарственного продукта. «Пусковой регламент» составляют на основе опытно-промышленного регламента и проектной документации на производство этого продукта.

На отдельные группы галеновых препаратов (например, производство настоек, сиропов и др.) или готовых лекарств (отдельные группы таблеток, ампул, мазей, капсул и др.), производство которых осуществляется на однотипном оборудовании, могут составляться групповые промышленные регламенты.

Промышленный регламент состоит из следующих разделов.

1. **Характеристика конечного продукта** производства. Включает название (утвержденное); основное назначение продукта; информацию о документах, дающих право на промышленное его производство; краткое описание свойств продукта; информацию о документах, дающих право на промышленное его производство, краткое описание свойств продукта; виды и формы упаковки (по ГОСТ, ФС, ВФС и другой НТД). Применительно к лекарственной форме галенового или химико-фармацевтического препарата приводятся: 1) название формы (таблетки, мази, капсулы, растворы во флаконах и др.); 2) содержание препарата — субстанций и вспомогательных веществ в единице формы (в одной таблетке, в одном суппозитории и т. д.); 3) описание внешнего вида лекарственной формы, органолептические признаки и все характерные и важные для данной лекарственной формы свойства (например, время полной деформации для суппозиториев, стерильность и апиrogenность для растворов в ампулах и т. д.); 4) полные сведения (формулы, относительная молекулярная масса и все основные свойства) о каждом препарате, входящем в состав лекарств, в объеме требований, типичных для отдельных видов лекарственных препаратов; 5) фармакологическая характеристика сведений об области применения в медицинской практике (показания и противопоказания); 6) условия сохранности и факторы, ускоряющие разрушение препарата или вызывающие изменение свойств лекарственной формы и препаратов — субстанций, которые включены в лекарственную форму.

2. **Химическая схема производства.** Характерна для синтетических и химико-фармацевтических препаратов.

3. **Технологическая схема производства.** Этот раздел регламента должен особенно четко и наглядно (чертеж) отображать последовательность выполнения работ в производстве с подразделением их по стадиям и операциям технологического процесса и с указанием мест потребления сырья, а также промежуточных продуктов и мест образования отходов (материальный поток).

4. Промежуточные продукты, сырье и материалы. В табличных формах приводятся данные, устанавливающие требования к качеству исходного сырья, промежуточных продуктов и всех необходимых для производства материалов (по ГОСТ, ФС, ВФС и другой НТД).

5. Аппаратурная схема производства и спецификация оборудования. В табличной форме приводятся перечень аппаратов и оборудования с указанием их количества, материалов, из которых они приготовлены, и характеристика аппаратов с указанием емкости, формы, габаритов и других признаков. В этот же раздел включается и аппаратурная схема производства, состоящая из чертежа производственного потока с условным изображением аппаратов, буквенные (индексы) и цифровые обозначения которых приводятся в чертеже и поясняются под чертежом. В чертеже должны быть изображены материальные трубопроводы, а также другие трубопроводы, арматура и предохранительные устройства, которые имеют существенное значение для правильного и безопасного ведения технологического процесса.

6. Изложение технологического процесса. Изложение ведется в точном соответствии с технологической и аппаратурной схемами, постадийно и в строгой последовательности по операциям. Четко излагаются способы и условия загрузки сырья («через люк аппарата» из мерника и т. п.), порядок и условия ведения процесса (нагрев или охлаждение до определенной температуры), характер и время смешивания и т. п., порядок завершения процесса (цвет продукта, реологические данные, реакции на полноту экстракции и др.), количество полученного целевого продукта в конце каждой стадии и выход в процентах от теории, количество промежуточных продуктов и другие важные данные для регламентации производства.

7. Отходы производства, технологические и вентиляционные выбросы в атмосферу, их использование и обезвреживание. Уделяется большое внимание вопросу максимального (комплексного) использования отходов. Указывается порядок удаления вредных отбросов.

8. Контроль производства. В первую очередь обеспечивается постадийный контроль. Для этого указываются «контрольные точки» (место технологической схемы, где снимается анализ), перечень проверяемых параметров и методы анализа. При наличии на предприятии АСУП (автоматизированная система управления предприятием) предусматривается подсистема контроля.

9. Техника безопасности, пожарная безопасность, производственная санитария. Особо отмечаются наиболее опасные производства и приводятся соответствующие инструкции по предупреждению и ликвидации опасных ситуаций.

10. Перечень производственных инструкций. Имеются в виду в основном технологические инструкции, детализирующие отдельные производственные операции и инструкции по эксплуатации прибора контроля и средств автоматизации.

11. Техничко-экономические нормативы. Приводятся нормативы, достижение которых гарантируется данным регламентом: выходы конечного и промежуточных продуктов в процентах от теоретических, удельные нормы расхода и степень использования сырья и материалов, удельные нормы расхода технологических энергозатрат (пар, вода, электроэнергия, сжатый воздух, инертный газ и др.), трудозатраты на единицу конечного продукта. Фактически в этом разделе отражаются технический уровень и эффективность производства.

12. Информационные материалы. Приложения к регламенту варьируют в зависимости от лекарственного продукта, на который составлен регламент. Их назначение—расширение необходимых технологических, химических, медицинских сведений, включая итоги проведенных научных исследований, предшествовавших разработке регламента.

Регламенты утверждаются: лабораторный—научным руководителем организации (предприятия), разрабатывавшего этот регламент; опытно-промышленный—техническим руководителем предприятия, отработавшего технологический процесс на опытно-промышленной установке, после согласования этого регламента с разработчиком лабораторного регламента проектной организацией, которая будет проектировать промышленное производство препарата, и головным институтом данной отрасли промышленности; пусковой—техническим руководителем предприятия, на котором вводится в действие производственная мощность, после согласования его с организацией, разработавшей проектно-техническую документацию, и головным институтом; промышленный—техническим руководителем предприятия, на котором введена в действие производственная мощность, по согласованию с головным институтом.

Промышленные регламенты на продукцию фармацевтических фабрик утверждаются Главным аптечным управлением министерства здравоохранения союзной республики.

Основное различие между пусковым и промышленным регламентами заключается в том, что пусковой регламент описывает предстоящую работу на запроектированном и смонтированном оборудовании промышленного производства на большую мощность, в то время как по промышленному регламенту это производство уже осуществляется. Пусковой регламент оформляется в промышленный только тогда, когда по нему достигнуты стабильное выполнение требований фармакопейной статьи, а также проектные данные как по мощности, так и по основным технико-экономическим показателям производства.

Промышленный регламент является документом, нарушение которого так же недопустимо, как ГФ СССР или ГОСТ. Наблюдение за выполнением регламента возлагается на отдел технического контроля (ОТК), подчиненный непосредственно директору предприятия. По мере необходимости в регламент могут быть внесены изменения и дополнения, которые утверждаются в таком порядке, как и сами регламенты.

Главной задачей как при разработке промышленного регламента, так и при его реализации в производственных условиях является создание такого лекарства, которое отвечало бы основным современным требованиям: обеспечивало максимум биологической (физиологической) доступности при минимуме дозировки и побочного действия, а также сохраняло указанные свойства в течение возможно более длительного периода времени (при хранении). Эта проблема является фундаментальной, одной из центральных проблем современной теории и практики фармации. Ее решение—это решение вопроса терапевтической неэквивалентности лекарств, который продолжает оставаться серьезной проблемой фармацевтического производства как в нашей стране, так и за рубежом.

Именно поэтому разработкой промышленных регламентов заняты крупные исследовательские коллективы, решающие наряду с вопросами аппаратурного оформления также вопросы влияния процессов фармацевтической технологии на фармакотерапевтическую активность лекарств, разработки физиологически индифферентных способов их стабилизации и удлинения сроков хранения, применения новых материа-

лов тары и упаковок, новых вспомогательных веществ как активных компонентов лекарств.

Одной из существенных задач является создание собственно лекарственной формы, представляющей собой конечный продукт фармацевтического производства, характеристике которого в промышленном регламенте уделяется весьма большое внимание.

Наряду с обеспечением фармакотерапевтической эффективности лекарств, промышленный регламент должен учитывать также и вопросы экономики производства — соблюдение расходных норм, экономию сырья, материалов и энергии и т. д.

Все указанные вопросы решаются и согласуются в основном на стадии опытно-промышленного регламента с тем, чтобы внедренный промышленный регламент обеспечивал максимальную ритмичность производства с соблюдением всех заданных параметров.

Единые правила оформления лекарств

Лекарства, приготовленные в аптеках

В СССР действуют «Единые правила оформления лекарств, приготавливаемых в аптеках», утвержденные 19 июля 1972 г. приказом Министерства здравоохранения СССР № 583. По этим правилам все лекарства, приготавливаемые как индивидуально (*per se*), так и в порядке внутриаптечной заготовки и фасовки, оформляются этикетками определенного образца в зависимости от способа применения лекарства.

Аптечные этикетки имеют на белом фоне разные сигнальные цвета: зеленый — для лекарств, назначаемых для внутреннего употребления, оранжевый — для лекарств наружного применения; розовый — для глазных лекарственных форм (капли, мази) и синий — для инъекций.

Размеры этикеток определены в соответствии с размерами используемой мелкоемкой тары для отпуска лекарств (флаконы, коробки, пакеты, банки).

Этикетки для оформления лекарств, приготавливаемых индивидуально, имеют следующие общие обозначения: эмблему медицины и фармации (чаша со змеей), название аптечного управления, номер аптеки, номер рецепта, фамилию больного, способ применения (внутреннее, наружное, для инъекций) или вид лекарственной формы (глазные капли, мазь и др.), детали применения лекарства (сколько раз принимать, до еды или после), размер доз (ложка, капли и т. д.), дата изготовления лекарства, его стоимость и общая предупредительная надпись: «Беречь от детей» (рис. 3, а, б).

На этикетках с лекарствами для инъекций имеется свободное место для написания состава лекарства и указания способа его введения (рис. 3, в). Помимо всего этого, на этикетках для оформления микстур, капель для внутреннего употребления, мазей, глазных капель и глазных мазей должны быть типографским способом отпечатаны следующие предупредительные надписи:

для микстур — «Хранить в прохладном и защищенном от света месте» и «Перед употреблением взбалтывать» (рис. 3, г);

для мазей, глазных мазей и глазных капель — «Хранить в прохладном и защищенном от света месте» (рис. 3, д, е, ж).

для капель внутреннего употребления — «Хранить в защищенном от света месте» (рис. 3, з).

Текст этикетки, включая способ применения лекарства, печатается на русском или местном языке.

Этикетки для оформления лекарств, приготовляемых в порядке внутриаптечной заготовки и фасовки, в общем такие же, как и для оформления индивидуально приготовленных лекарств (рис. 3, и, к, л). Отличаются они отсутствием номера рецепта, фамилии больного, указаний о деталях приема лекарства и наличием серии и даты фасовки и заготовки. На этикетках впечатаны также необходимые предупредительные надписи (рис. 3, м, н, о, п). Названия лекарств, часто встречающихся в аптечных заготовках и фасовках, рекомендуется впечатывать в этикетки типографским способом; для заготовок и фасовок ограниченного применения рекомендуется пользоваться штампами с названием лекарств. Серия заготовок и фасовки обозначается цифрой, соответствующей порядковому номеру по журналу фасовочных работ.

Помимо подписей, которые входят в состав текста стандартных этикеток, аптеки должны располагать набором дополнительных этикеток с предупредительными надписями, которые наклеиваются во всех случаях, когда это требуют особенности лекарства (рис. 3, р — ц).

Лекарства заводского производства

Маркировка готовых лекарств (готовых лекарственных средств) регламентируется теми ФС и ВФС (а также МРТУ и ВМРТУ, если они еще не заменены ФС и ВФС), которые действуют на данные виды лекарственной продукции.

Маркировка может осуществляться как с помощью наклеиваемых этикеток, так и путем нанесения на тару (тубы, металлические или пластмассовые пеналы, пробирки для таблеток, ампулы и т. д.), надписей несмывающейся специальной краской.

В обоих случаях этикетки и надписи содержат следующие общие обозначения: министерство; завод-изготовитель и его товарный знак; название препарата (лекарства) на латинском и русском языках; дозировки (содержание активного вещества); способ применения; номер серии; номер регистрационного удостоверения; срок годности (дата выпуска и предельный срок; указывается месяц и год); цена.

Этикетки и надписи могут включать дополнительные обозначения предупредительного характера, детализирующие большей частью условия хранения лекарства.

Особенностью маркировки лекарств заводского производства является то, что, помимо этикеток или обозначений, наносимых на мелкую тару (тубы для мазей, пробирки для таблеток и т. д.), маркируются также пачки, коробки и другие виды тары, в которую они укладываются или помещаются.

Текст наружных этикеток (наклеиваемых на коробки, пачки и др.) аналогичен «внутренним».

ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ О ЛЕКАРСТВАХ

Фармакопея, а также ФС, ВФС и ОСТ являются основополагающими документами по технологии лекарств. Они должны быть в каждой аптеке, контрольно-аналитической лаборатории, на каждой фармацевтической фабрике и заводе, в центральных аптечных складах. Однако фармакопея не призвана служить учебным руководством. Все требования и необходимые сведения изложены в ней вполне исчерпывающе, но кратко, поэтому требуется эрудиция лиц, ею пользующихся.

В связи с этим весьма полезны для практической работы учебные руководства, комментирующие фармакопеи. Наконец, необходимо, упомянуть об обширной ведомственной справочной литературе, издаваемой Всесоюзным конъюнктурно-информационным бюро ГАПУ Министерства здравоохранения СССР, письма главных аптечных управлений министерств здравоохранения союзных республик (справочники, информационные письма, таблицы и др.), фармацевтических журналах («Фармация»; «Химико-фармацевтический журнал» и выпускаемый на украинском языке «Фармацевтический журнал») и «Медицинской газете», которыми нужно постоянно пользоваться в практической деятельности.

Значительно расширяет представления о лекарственных средствах также издаваемая Всесоюзным научно-исследовательским институтом медицинской информации (ВНИИМИ) экспресс-информация: «Новые лекарственные препараты», «Побочное действие лекарственных веществ» и др.

ОСНОВНЫЕ ПРОЦЕССЫ И АППАРАТЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ. ОБЩИЕ ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ ВОПРОСЫ

ГЛАВА I

ОБЩИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОНЯТИЯ

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ ПРОЦЕССЫ

Производственным, или технологическим, называется воспроизведенный в большом масштабе (в отличие от лабораторного) процесс переработки природных и синтетических материалов в продукты потребления. Применительно к фармацевтической промышленности в результате определенных процессов создается специфическая категория материальных благ, необходимая для существования общества, представляющая собой лекарства и лекарственные препараты.

В зависимости от основных закономерностей, которым подчиняется протекание процессов, различают: а) **механические** процессы, связанные с обработкой твердых тел и подчиняющиеся законам механики; б) **гидродинамические** процессы, подчиняющиеся законам гидродинамики; в) **тепловые** процессы, подчиняющиеся законам теплообмена; г) **холодильные** процессы, подчиняющиеся законам низких температур; д) **диффузионные** процессы, подчиняющиеся законам диффузии; е) **химические** процессы, связанные с химическими превращениями обрабатываемых материалов и подчиняющиеся законам химического взаимодействия.

Все эти процессы имеют место при производстве галеновых препаратов и лекарств в заводских условиях.

Для осуществления каждого производственного процесса необходимы: 1) исходные материалы; 2) машины; 3) энергия; 4) рабочая сила.

Производственный процесс состоит из стадий производства, а они — из отдельных **технологических операций**. Например, процесс производства настоек состоит из следующих стадий: а) измельчение сырья; б) перколирование; в) разделение фаз; г) упаковка (фасовка). Основная стадия процесса — перколирование — включает отдельные последовательно протекающие технологические операции: 1) замачивание сырья экстрагентом; 2) загрузка перколятора; 3) заполнение перколятора экстрагентом; 4) перколирование — экстрагирование сырья.

Производственные процессы могут быть периодическими, непрерывными и полунепрерывными.

Периодические (прерывные) процессы осуществляются в аппаратах периодического действия. При этом конечный продукт выгружается из аппарата через определенное время, после чего аппарат загружается новой порцией исходных материалов и производственный цикл повторяется. Большинство технологических процессов в галенофармацевтическом производстве являются периодическими.

Непрерывные процессы, происходящие в аппаратах непрерывного действия, характеризуются безостановочной загрузкой аппарата сырьем и непрерывным выпуском продукции. Эти процессы, допускающие максимальную механизацию, все шире внедряются в практику крупных фармацевтических производственных предприятий. Примером непрерывного

процесса может служить сушка экстрактов на вальцовых или распылительных сушилках.

В равной степени это относится и к **полунепрерывному** (комбинированному) процессу, для которого характерна непрерывность; лишь отдельные его стадии проводятся периодически. Пример полунепрерывного процесса — таблетирование, при котором прессование является непрерывным процессом, а загрузка гранулята в воронку машины проводится периодически.

Непрерывные процессы обладают рядом преимуществ по сравнению с периодическими. Непрерывные процессы позволяют осуществить полную механизацию и автоматизацию производства, что сокращает до минимума применение ручного труда.

ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ

Каждый технологический процесс в конечной стадии завершается выпуском **готового продукта** — предмета потребления. Такими готовыми продуктами являются и галеновые препараты, и лекарства, которые получают в результате определенного технологического процесса.

Для получения готового продукта необходимо **сырье**, под которым понимаются все исходные материалы, предусмотренные прописью (например, растительное сырье и спирт для настоек и экстрактов, сахар для сиропов, квасцы, мел и уксусная кислота для буровской жидкости и т. д.). В некоторых случаях галеновые препараты могут быть в числе исходных материалов при изготовлении более сложных галеновых препаратов (например, камфорный спирт при производстве фаулерова раствора мышьяка, ароматная вода кориандра при производстве настойки яблочно-кислого железа и т. д.).

Если технологический процесс протекает в несколько стадий, продукты, получаемые в промежуточных стадиях, принято называть **промежуточными продуктами**, или **полуфабрикатами** (например, изрезанная трава горицвета в одной из стадий производства адонизиды). В некоторых случаях полуфабрикаты можно рассматривать как готовые продукты: например, те же лекарственные растения, изрезанные или испорошкованные, могут быть выпущены с фармацевтического предприятия как готовые продукты для аптечных нужд.

Для завершения выпуска готового продукта необходимы **подсобные материалы**: под ними понимают материалы, не входящие непосредственно в пропись препарата, но без которых невозможен его выпуск с предприятия. К подсобным материалам относятся, в частности, тара и упаковочные материалы.

Одновременно с выпуском готового продукта могут получаться **отходы**. Например, при производстве настойки валерианы после прессования остаются отходы валерианового корня. Необходимо отличать отходы от **отбросов**. В данном случае отпрессованный валериановый корень не может считаться отбросом, поскольку он удерживает некоторое количество экстрагента — 70% спирта, который может быть отмыт водой или отогнан с водяным паром. Полученные промывные воды или отгонные представляют ценность и могут быть использованы в дальнейшем. Поэтому промывные воды и отгоны необходимо рассматривать как **побочные продукты**, а оставшуюся после них «пустую» растительную массу — как отбросы (отходы, не имеющие потребительской ценности). Для удешевления производства всегда необходимо стремиться к максимальному использованию отходов и сведению отбросов к минимуму.

Неправильно проведенный технологический процесс или применение нестандартных исходных материалов приводит к получению **брака**, т. е. продукции, не соответствующей установленному стандарту.

По закону сохранения веса веществ количество (масса) исходных материалов, взятых для производства галенового препарата или готового лекарства, должно быть равно количеству (массе) полученных материалов (готовый продукт + побочные продукты + отбросы). Это положение может быть выражено следующим равенством:

$$g_1 = g_2 + g_3 + g_4,$$

где g_1 — исходные материалы; g_2 — готовый продукт; g_3 — побочные продукты; g_4 — отбросы (всё в килограммах).

Однако на практике количество полученных материалов всегда меньше взятых количеств исходных материалов. Объясняется это тем, что при всяком производстве имеются **материальные потери**. Поэтому приведенное выше уравнение должно принять такой вид:

$$g_1 = (g_2 + g_3 + g_4) + g_5,$$

где g_5 — материальные потери в килограммах.

Последнее уравнение называется уравнением материального баланса; под **материальным балансом** понимают соотношение между количеством исходных материалов, готового продукта, побочных продуктов, отбросов и материальных потерь.

Материальные потери имеют разное происхождение. Бывают потери **механические**, наблюдаемые чаще всего при отсутствии или недостаточной механизации перемещения перерабатываемых материалов (пролив, распыл, утруска, бой и т. п.). Могут быть **физико-химические** потери, например при извлечении (неполнота экстрагирования действующих веществ), фильтрации (потеря легколетучих растворителей при вакуум-фильтровании), выпаривании (потери эфирного масла и валериановой кислоты при сгущении под вакуумом вытяжки при производстве густого экстракта валерианового корня) и т. д. Возможны также потери **химического** порядка, чаще всего в результате неполноты реакции. Например, если реакция между мышьяковистым ангидридом и поташом не протекает полностью (вследствие несоблюдения теплового режима), получаемый при этом фаулеров раствор мышьяка будет содержать пониженное количество арсенаита калия.

Материальный баланс имеет большое практическое значение, ибо в нем, как в зеркале, отражается степень совершенства технологического процесса. Чем он полнее составлен, тем, следовательно, детальнее изучена технология данного препарата; чем меньше в балансе разного рода потерь, тем правильнее проводится процесс производства. Наоборот, чем больше в балансе материальных потерь, тем меньше освоена технология данного препарата и тем больше в ней разного рода неполадок.

Материальный баланс может быть представлен в виде не только алгебраического уравнения, но также таблиц прихода и расхода материалов. В приходной части баланса приводятся количества материалов, введенных в производство, а в расходной части — количества получаемых материалов и потерь. Итоги приходной и расходной частей баланса должны составлять одну и ту же сумму.

Материальный баланс может быть изображен также в виде диаграммы.

Материальный баланс может быть составлен: 1) на одну стадию, операцию или загрузку; 2) на единицу времени (час, смена, сутки); 3) на единицу готового продукта (на 1000 или 100 кг). Первая форма составления баланса имеет место при периодическом технологическом процессе, причем из данных баланса можно исходить при составлении

производственного регламента. Вторая форма материальных расчетов применяется при непрерывном процессе с целью установления количества сырья, расходуемого в течение часа (смены, суток), и количества получаемых при этом продуктов и потерь. Материальный баланс, составленный на 1000 или 100 кг готового продукта, удобен тем, что сразу дает расходные нормы на сырье.

В зависимости от особенностей сырья баланс на некоторые стадии производства ведут не только по массе материалов, но и по качеству их составных частей. Например, для растительного сырья — по экстрактивным веществам (включаям действующие вещества), воде и нерастворимым сухим веществам, для спирта — по абсолютному спирту и воде. Необходимо указать также, что материальный баланс можно составлять по отношению не только ко всем материалам (суммарный баланс), участвующим в процессе, но и к какому-либо одному из них.

Пользуясь уравнением материального баланса, можно определить такие важные характеристики технологического процесса, как величины выхода, технологической траты, расходных коэффициентов, расходных норм.

Выход (η) — процентное отношение количества готовой продукции (g_2) к количеству исходных материалов (g_1):

$$\eta = \frac{g_2}{g_1} \cdot 100\%. \text{ В нашем примере } \eta = \frac{99}{100} \cdot 100 = 99\%.$$

Технологическая трата (e) — отношение материальных потерь к весу исходных материалов, выраженное в процентах:

$$e = \frac{g_3}{g_1} \cdot 100\%. \text{ В нашем примере } e = \frac{1}{100} \cdot 100 = 1\%.$$

Расходный коэффициент. ($K_{\text{расх}}$) — отношение суммарной массы исходных сырьевых материалов к массе полученного готового продукта:

$$K_{\text{расх}} = \frac{g_1}{g_2}. \text{ В нашем примере: } K_{\text{расх}} = \frac{100}{99} = 1,01.$$

Пользуясь расходным коэффициентом, нетрудно подсчитать необходимое количество исходных материалов — **расходные нормы ($N_{\text{расх}}$)**, умножая цифры фармакопейной (или МРТУ) прописи на расходный коэффициент. Если технологический процесс сопровождается образованием отходов, которые перерабатываются на побочные продукты и отбросы, все перечисленные расчеты несколько усложняются. В этом случае выход и технологическая трата определяются не от массы сырьевых материалов, а в процентах от теоретического выхода:

$$\eta = \frac{g_2}{g_1 - (g_3 + g_4)} \cdot 100\%; \quad e = \frac{g_3}{g_1 - (g_3 + g_4)} \cdot 100\%.$$

Расходный коэффициент также рассчитывается как отношение теоретического выхода к массе готового продукта:

$$K_{\text{расх}} = \frac{g_1 - (g_3 + g_4)}{g_2}.$$

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ БАЛАНС

Переработка исходных материалов в продукты потребления (в нашем случае — лекарственные препараты или лекарства) всегда связана с затратой механической, тепловой, электрической и другой энергии, поэтому одновременно с материальным балансом на фармацевтических производствах составляют энергетический баланс.

Энергетический баланс составляют, основываясь на законе сохранения энергии, согласно которому количество энергии, введенное в производственный процесс, должно быть равно количеству энергии, полученной в результате проведенного процесса. Это положение, так же как и при материальном балансе, выражается уравнением, по которому приход энергии должен быть равен ее расходу.

На каждую форму расходной энергии составляют свой энергетический баланс. Например, при расходовании тепловой энергии составляют уравнение теплового баланса, имеющее следующий вид:

$$Q_1 + Q_2 + Q_3 = Q_4 + Q_5,$$

где Q_1 — количество тепла, введенного в процесс с материалами в виде физического тепла; Q_2 — количество тепла, введенного в процесс извне; Q_3 — количество тепла, выделяющегося в результате проведения процесса; Q_4 — количество тепла, выведенного из процесса с материалами в виде физического тепла; Q_5 — количество тепла, теряемого в окружающую среду (все величины в джоулях).

Это уравнение позволяет определить любую из величин, если будут известны все остальные,

ГЛАВА 2

ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ О МАШИНАХ И АППАРАТАХ

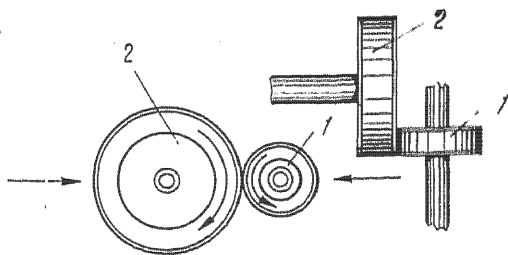
Машиной называется сочетание механизмов, осуществляющих определенные целесообразные движения для преобразования энергии или производства работы. Основными частями любой машины являются двигательный, передаточный и исполнительный механизмы, работа которых протекает во взаимосвязи. В качестве двигательного механизма применяются двигатели, в которых тот или иной вид энергии преобразуется в механическую энергию вращающегося вала или прямолинейно движущегося поршня. Исполнительными механизмами служат орудия, с помощью которых производится изменение свойств, состояния, формы или положения обрабатываемого объекта. Для того чтобы исполнительный механизм был приведен в движение от двигательного механизма, нужны передаточные механизмы.

В условиях фармацевтического производства в качестве двигателей чаще всего используются электродвигатели и в меньшей степени паровые машины. Что касается передаточных механизмов и механизмов преобразования движения, то они встречаются в машинах и аппаратах фармацевтического производства почти во всем известном разнообразии.

Каждый передаточный (точнее приемно-передаточный) и преобразующий движение механизм представляет собой кинематическую цепь, состоящую из кинематических пар и звеньев. Звеньями называют твердые тела, входящие в механизм. Например, звеньями являются шатуны, приводные ремни, валы, подшипники и др. Кинематической парой будет любое подвижное соединение двух соприкасающихся звеньев, например поршня и цилиндра. Эта кинематическая пара допускает только поступательное движение поршня в цилиндре и потому она (и аналогичные пары) называется поступательной парой. Шатун, который может поворачиваться около поршневого кольца, представляет вместе с ним так называемую вращательную пару. Винт с гайкой является винтовой парой.

Соединения нескольких кинематических пар составляют кинематическую цепь, которая может содержать различное число звеньев. Например, у кривошипно-шатунного механизма четыре звена, а у цепной передачи они насчитываются десятками.

Рис. 4. Фрикционная передача. Объяснение в тексте.



Передаточные механизмы

Передаточные механизмы бывают двух типов: 1) с непосредственным касанием закрепленных на валах деталей; 2) со включением промежуточной гибкой связи, например ремня. В обоих случаях ведомая деталь захватывается ведущей вследствие либо трения в месте их соприкосновения, либо наличия на сопряженных деталях взаимно зацепляющих выступов и впадин. Скорости вращения ведомого и ведущего валов обычно различны; отношение этих скоростей называется передаточным числом (отношением).

Механизмы с непосредственным касанием деталей

Фрикционная передача. Этот передаточный механизм состоит из двух колес (рис. 4), прижатых друг к другу настолько сильно, что при вращении колеса 1 начинает вращаться колесо 2 (в противоположные сто-

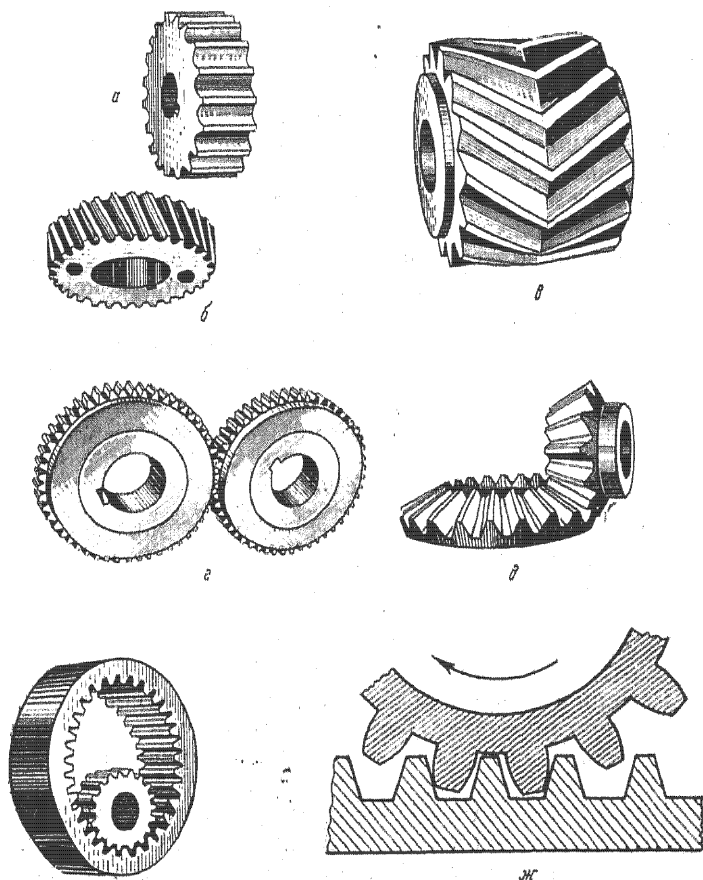


Рис. 5. Зубчатая передача. Объяснение в тексте.

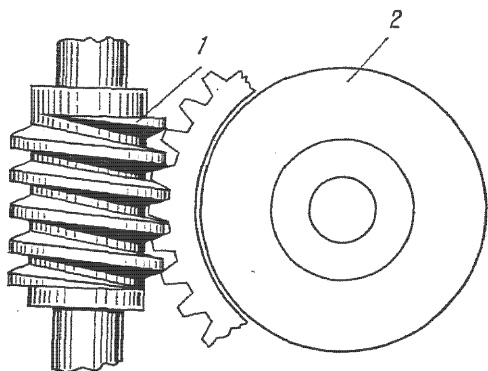


Рис. 6. Червячная передача. Объяснение в тексте.

проскальзывание одного колеса по другому и вследствие этого нарушение передаточного числа, фрикционные передачи находят применение только при передаче небольших усилий. Вместо колес фрикционные передачи могут иметь катки цилиндрической или конической формы, а также диски.

Зубчатая передача. Сюда относятся механизмы для передачи движения посредством зубчатых колес и зубчатых реек. Зубчатые колеса на ободах имеют выступы (зубья). С целью увеличения плавности передачи вместо обычных прямозубных колес (рис. 5, а) применяют косозубные (рис. 5, б) и шевронные (рис. 5, в) зубчатые колеса. По взаимному расположению осей сопряженных зубчатых колес различают цилиндрические зубчатые передачи (рис. 5, г), применяемые для передачи между параллельными валами, и конические зубчатые передачи (рис. 5, д), используемые между валами с пересекающимися осями. Если передачу вращения между параллельными осями необходимо осуществить, не изменяя направления вращения, применяют зубчатые колеса с внутренним зацеплением (рис. 5, е).

Зубчатая рейка (стержень или планка с нарезанными на одной стороне зубьями) в сочетании с зубчатым колесом служит для превращения вращательного движения в прямолинейно-поступательное (рис. 5, ж). Это сочетание находит применение в подъемных механизмах.

Червячная передача. Для передачи вращения между взаимно перпендикулярными пересекающимися осями при большом передаточном числе (до 100) применяется червячная передача (рис. 6), которая состоит из червяка 1 (винта) и зубчатого колеса 2.

Механизмы с промежуточной гибкой связью

Ременные передачи. В тех случаях, когда расстояние между осями двигателя и машины велико, для передачи вращения применяют ременные передачи. Для этой цели на каждую ось накрепко насаживают колеса, называемые шкивами, на которые в свою очередь надевают приводной ремень. Шкив, который передает вращение, называется ведущим, а принимающий вращение — ведомым.

Ременные передачи весьма широко применяются, несмотря на относительно громоздкость и некоторое непостоянство передаточного числа вследствие проскальзывания ремня. Основные достоинства — бесшумность, способность выдерживать перегрузки и простота ухода.

Цепная передача. Передача вращения между параллельными осями может быть осуществлена также при помощи замкнутой (бесконечной) цепи, надетой на снабженные зубьями колеса-звездочки, закрепленные на валах.

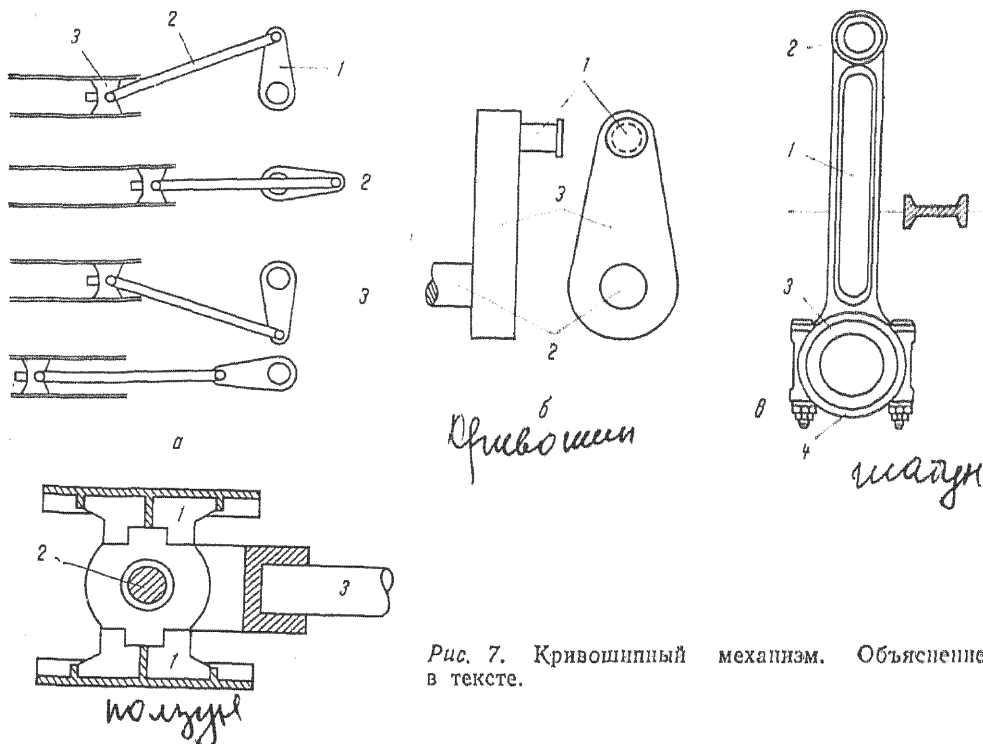


Рис. 7. Кривошипный механизм. Объяснение в тексте.

Механизмы преобразования движения

Кривошипный механизм. Кривошипный, или кривошипно-шатунный механизм применяется для преобразования прямолинейно-поступательного движения во вращательное и наоборот. Кинематическая цепь этого механизма (рис. 7, а) состоит из следующих звеньев: кривошипа 1, шатуна 2 и ползуна 3, соединенных между собой вращательными парами (шарнирами) и поступательной парой. Кривошип (рис. 7, б) — эксцентрично расположенная цапфа или палец 1, соединенный с вращающим валом 2 посредством плеча 3. Шатун (рис. 7, в) представляет собой стержень (тяга, шток) 1, имеющий круглое или двухтавровое сечение, концы которого расширены в головки. Одной из головок (2) шатуны шарнирно соединяются с ползуном, другой (3) — с пальцем кривошипа. Ползун (рис. 7, г) состоит из салазок 1, скользящих по направляющим цапфы 2 для присоединения шатуна 3 со штоком. Кривошипные механизмы широко применяются в поршневых насосах, компрессорах, паровых машинах, двигателях внутреннего сгорания и многих машинах.

Кулисный механизм. Является разновидностью кривошипного механизма, который предназначен для преобразования вращательного движения в возвратно-качательное. Кулисное приспособление встречается в паровых машинах, в механизме парораспределения, на ряде станков, машин и аппаратов.

Кулачковый механизм (рис. 8). Представляет собой кинематическую пару, состоящую из кулачка 1 и толкателя 2. Кулачковые механизмы находят широкое применение, так как с помощью кулачкового механизма можно передать самые разнообразные движения.

Эксцентрик (рис. 9). Если контур кулачка делают в форме окружности, но заставляют ее вращаться около оси, не совпадающей с центром, такой кулачок называется эксцентриком. Эксцентрик можно

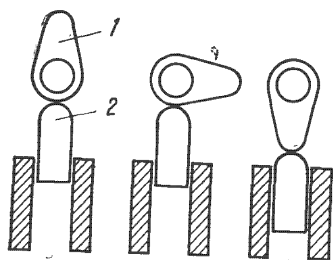


Рис. 8. Кулачковый механизм. Объяснение в тексте.

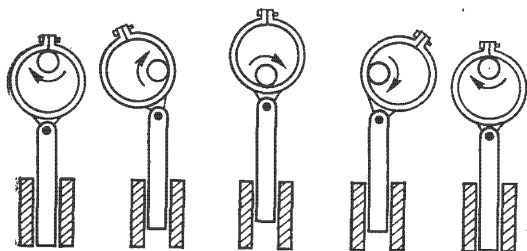


Рис. 9. Эксцентриковый механизм. Объяснение в тексте.

рассматривать и как разновидность кривошипа, возникающую в результате увеличения диаметра вала или пальца до такого размера, что исчезает плечо (рис. 9). Эксцентрики предназначены для преобразования вращательного движения в поступательно-возвратное. Находят широкое применение в разных машинах, в том числе в таблеточных прессах.

Общие понятия об аппаратах

При производстве лекарственных препаратов и лекарств, кроме машин, широко используются различные аппараты. Аппарат — устройство, в котором на продукт или исходные материалы осуществляется воздействие, сопровождающееся изменением физико-химических свойств или их агрегатного состояния (например, перколяторы, сушилки, дистилляторы и др.). В аппарате протекают диффузионные, тепловые, химические и другие процессы. Основной частью любого аппарата является рабочая камера, в которой исходные материалы или продукты обрабатываются под влиянием физико-химических и биологических факторов.

Основные характеристики аппаратов и машин

Одной из основных характеристик аппаратов и машин является их производительность. Ее можно выражать двояко: 1) количеством исходных материалов, поступающих в единицу времени; 2) количеством получающихся продуктов в единицу времени. Количество материалов (или продуктов) выражают в весовых или объемных единицах, а при выпуске штучных изделий — в штуках. Так, например, производительность таблеточных машин будет выражаться в штуках таблеток в минуту (шт/мин), производительность экстракционных батарей — в л/сут, производительность шаровой мельницы — в кг/ч и т. д.

Производительность аппаратов и машин находится в прямой зависимости от размеров и скорости протекания процессов в аппаратах и машинах. Очевидно, чем больше емкость перколятора, тем большее количество настойки при прочих равных условиях можно получить с его помощью. Ротационные таблеточные машины более производительны, чем эксцентриковые, потому что примерно при равных габаритах они конструктивно совершеннее и процесс таблетирования в них протекает значительно быстрее.

Помимо производительности, аппараты и машины характеризуются мощностью, т. е. работой, затрачиваемой или получаемой в единицу времени. Мощность выражают в джоулях в секунду.

Различают мощность, требующуюся (затрачиваемую) на валу аппарата или машины, и мощность двигателя, который приводит машину в движение. Вследствие потерь энергии в передаточных и преобразующих движение механизмах мощность двигателя всегда больше мощности на валу. Или, иначе говоря, полезная мощность всегда меньше фактически затрачиваемой мощности. Отношение полезной мощности к фактически затрачиваемой носит название коэффициента полезного действия (к.п.д.). Чем ближе этот коэффициент к единице, тем, очевидно, совершеннее работает тот или иной аппарат или машина.

ГЛАВА 3

ПЕРЕМЕЩЕНИЕ МАТЕРИАЛОВ ВНУТРИ ПРОИЗВОДСТВА

Перемещение жидкостей

Перемещение жидких материалов в фармацевтическом, как и во всяком химическом, производстве является одной из повседневных операций. Оно осуществляется по трубопроводу за счет разности давлений между начальным и конечным его пунктами. Если жидкость передается с высшего уровня на низший, перемещение происходит естественным током (самотек). В тех же случаях, когда жидкость должна быть передана с низшего уровня на высший или по горизонтали, прибегают к помощи насосов или других механизмов.

Трубопроводы и трубы

Трубопроводы состояются из труб, которые изготавливаются из разных материалов¹ в зависимости от их назначения.

Чугунные трубы. Чугунные трубы применяются главным образом для подземных трубопроводов. По сравнению с железными трубами они обладают большей сопротивляемостью коррозии.

Железные (стальные) трубы. Железные трубы применяются очень широко. Однако они обладают слабой химической стойкостью. Растворы солей, как правило, вызывают более сильную коррозию, чем вода. В среде этилового спирта при отсутствии воды железо практически не подвергается коррозии. Это замечание в равной степени относится и к другим органическим растворителям (эфир, хлороформ, дихлорэтан и пр.).

Трубы из нержавеющей стали. Эти трубы нашли широкое применение в отраслях промышленности, где обычно требуется большая коррозионная стойкость трубопроводов и конструкционных материалов.

Трубы из железокремнистого литья. Недостатками труб этого материала являются чрезвычайная хрупкость и очень большой коэффициент расширения при нагревании.

Алюминиевые трубы. Малый удельный вес алюминия и его хорошая теплопроводность особенно ценны для фармацевтической аппаратуры. Алюминий способен покрываться окисной пленкой уже при действии на него кислорода воздуха. Эта пленка предохраняет алюминий от даль-

¹ Оценка материалов по отношению их к протекающим жидкостям (склонность к коррозии) в равной степени относится и к соединительным частям, арматуре и аппаратам, изготовленным из этих материалов.

нейшего окисления. Алюминий стоек к разбавленной серной кислоте и олеуму; серная кислота средней концентрации разрушает алюминий. Так же ведет себя алюминий и в азотной кислоте. Хлористоводородная кислота разрушающе действует на защитную пленку. Алюминий стоек в уксусной кислоте, а также во многих органических средах. Едкие щелочи разрушают защитную пленку. Продукты коррозии алюминия неядовиты. Чем чище алюминий, тем меньше он подвержен коррозии.

Медные трубы. Вследствие высокой стоимости медные трубопроводы применяются в специальных случаях. Значительно шире используются более дешевые латунные трубы. Латунь представляет собой сплавы меди с цинком, содержащие до 50% цинка. По своим свойствам латунь близка к меди.

Титановые трубы. В последнее время все шире начинают применять новый коррозионно-стойкий конструкционный материал — титан. По механическим свойствам титан не уступает углеродистым сталям, а по химической стойкости превосходит их.

Керамиковые трубы. Керамика не разъедается кислотами, но обладает очень незначительной прочностью. Не выдерживает высокой температуры и трескается уже при небольших температурных колебаниях. Применяется для устройства подземных канализационных линий и для прокладки кислотопроводов.

Стеклянные трубы. Эти трубы прочнее и легче керамиковых, лучше переносят колебания температуры. Трубы из кварцевого стекла (кварц содержит не менее 99,3% SiO_2) обладают исключительной термической стойкостью и почти совершенно нечувствительны к резким сменам температуры, кислотоупорны (кроме плавиковой кислоты). Едкие щелочи и соли со щелочной реакцией разрушают кварц. Трубы из силикатного стекла обладают также высокой химической стойкостью, но термостойкость их обычно не превышает 300 °C (у кварца до 1000 °C) и они плохо переносят быстрое охлаждение. Вырабатываемые в СССР толстостенные стеклянные трубы диаметром до 100 мм и длиной до 3 м рассчитаны на рабочее давление до 8 ат и на температуру в интервале от —50 до +150 °C.

Трубы из пластических масс. Нашли широкое распространение в фармацевтической промышленности. Наибольшее значение имеет винипласт, который получают путем добавления к полихлорвиниловой смоле стеарата кальция и свинца и других веществ, служащих стабилизаторами и добавками. Винипласт обладает очень высокой химической стойкостью к различным агрессивным средам, в том числе к кислотам (включая плавиковую), щелочам, аммиаку, этиловому спирту и др. Недостатками являются низкая термостойкость (до 60 °C) и хрупкость, особенно при температуре ниже —20°.

Трубы, защищенные слоем резины. Существуют специальные марки резины, которым свойственна высокая химическая стойкость по отношению к большинству агрессивных сред и высокая механическая прочность. Слой резины держится на железе необычайно крепко. В качестве самостоятельного конструкционного материала применяют мягкую резину для изготовления рукавов и шлангов, служащих для транспортирования жидкостей по временным или подвижным коммуникациям (например, для налива и опорожнения цистерн).

Трубопроводы в зависимости от их назначения принято окрашивать в различные цвета: водопровод — в зеленый, канализационный трубопровод — в черный, воздухопровод — в голубой, пар — в розовый, кислотопровод — в синий, кислоту — в оливковый, щелочь — в серо-коричневый, масло — в коричневый, жидкое горючее — в желтый.

Способы соединения труб и соединительные части. Трубы соединяют между собой и с арматурой. Трубные соединения можно разделить на

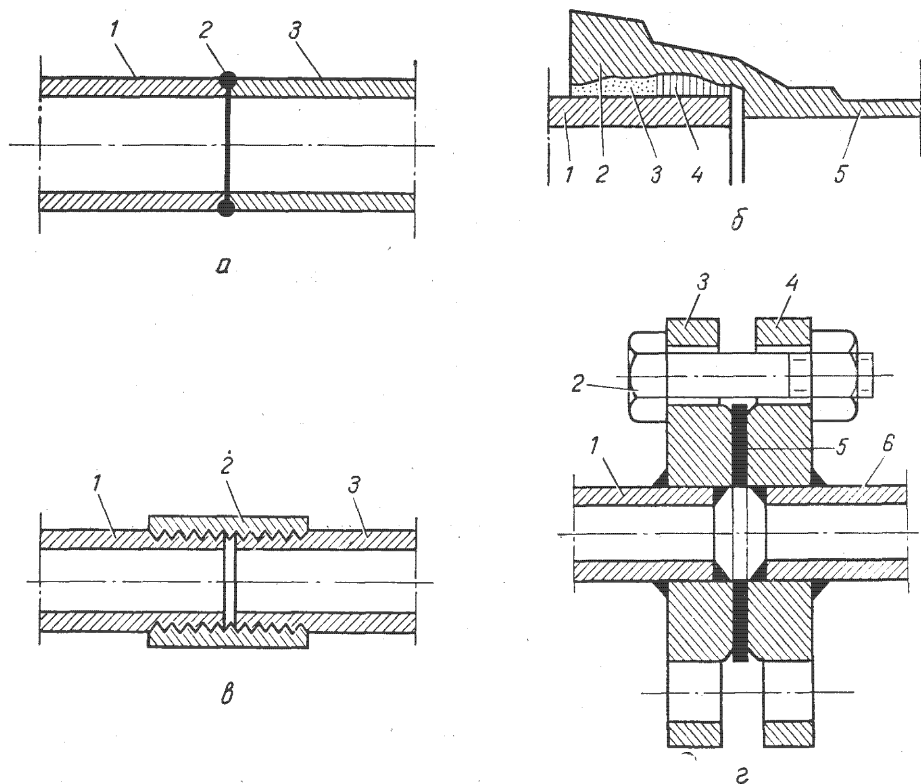


Рис. 10. Способы соединения труб.

а — соединение труб сваркой встык: 1 и 3 — концы свариваемых труб; 2 — место сварки; *б* — раструбное соединение труб: 1 и 5 — концы соединяемых труб; 2 — раструб; 3 — слой цемента или кислотоустойчивой замазки; 4 — слой пеньковой или асбестовой пряжи; *в* — соединение труб на резьбе: 1 и 3 — концы труб с нарезкой; 2 — муфта с нарезкой; *г* — фланцевое соединение труб: 1 и 5 — концы соединяемых труб; 3 и 4 — фланцы; 2 — болт, стягивающий фланцы; 5 — уплотняющая прокладка (набивка).

неразъемные и разъемные. К первым относятся соединения сваркой, пайкой и склеиванием, ко вторым — резьбовые и фланцевые. Промежуточное положение занимает раструбное соединение, которое может быть разобрано только путем разрушения элементов, заполняющих раструб.

Раструбное соединение чугунных труб изображено на рис. 10, б. Гладкий конец одной трубы вставляют в раструб другой. Кольцевое пространство частично заполняют пеньковой пряжей, а затем увлажненным цементом. На раструбах соединяют также керамиковые трубы. В этих случаях пространство внутри раструба заполняют пряжей из кислотоупорного материала (например, асбеста) и кислотоупорной замазкой. Раструбные трубы укладывают раструбами навстречу течению жидкости. Раструбы, естественно, отливаются вместе с трубами.

Соединение труб сваркой встык показано на рис. 10, а. Оно широко применяется для стальных, алюминиевых, свинцовых и титановых труб, реже — для винипластовых и полиэтиленовых.

Латунные и свинцовые трубы часто соединяют внахлестку пайкой. Для этого гладкий конец одной трубы вставляют в расширенный (развальцованный) конец другой и пространство между трубами заполняют жидким припоем. Аналогично могут быть соединены между собой винипластовые и полиэтиленовые трубы. В качестве скрепляющей среды в этом случае используется специальный клей.

На рис. 10, в показано соединение стальных труб на резьбе. На кон-

цах труб нарезана мелкая (так называемая трубная) резьба и накручена стальная муфта. Муфты представляют собой короткие отрезки труб, имеющие внутреннюю нарезку. С помощью муфт свинчиваются трубы, диаметр которых не превышает 50 мм. Разновидностью показанного соединения является соединение на «сгоне», облегчающее разборку трубопровода.

Наиболее распространено фланцевое соединение труб (рис. 10, г). Это объясняется возможностью массового заводского изготовления фланцев и удобством разборки этого соединения. При помощи фланцев соединяются трубы диаметром более 50 мм. Фланцы представляют собой короткие манжеты, укрепленные на концах труб. Трубы соединяются между собой путем стягивания фланцев болтами. Между фланцами находится прокладка или набивка. В качестве прокладочного материала применяются картон, пропитанный растительным маслом или смазанный графитовой смазкой (пригоден для воды, но не для пара); асбест, натертый насухо графитом или покрытый им после смазывания маслом (пригоден для пара); резина (непригодна для пара) и медные кольца с зубчатыми кольцевыми выступами. Эти выступы при стягивании фланцев болтами сминаются и хорошо уплотняются (для пара высокого давления).

Соединительные части (фасонные детали), помимо соединения труб между собой, могут выполнять и другие функции, например изменение диаметра, изменение направления трубопровода, ответвление от трубопровода одной или двух линий того же или меньшего диаметра, закрытие трубопровода на его конце.

Изменение направления производится с помощью колена или угольника под прямым углом или под углом 45°.

Изменение диаметра по прямому направлению осуществляется в трубах малых диаметров при помощи переходных муфт и ниппелей, в широких трубах — при помощи переходных фланцев.

Присоединение ответвлений осуществляется при помощи тройников, крестовин и вилкообразных частей. Части для ответвлений могут одновременно нести функцию изменения диаметра.

Закрытие трубопровода в его конце производится при помощи пробок (затычек) в трубах малого диаметра и глухих фланцев в трубах большого диаметра.

Запорная арматура. Запорная арматура служит для перекрытия трубопроводов в целях прекращения движения среды и открытия трубопровода для возобновления течения.

Запорная арматура подразделяется на приводную и автоматическую. У приводной арматуры открытие и закрытие прохода происходит под действием внешней силы: от руки, электродвигателем, соленоидом, гидравлическим или пневмоприводом. У автоматической арматуры открытие и закрытие прохода происходят под действием транспортируемой среды.

По характеру работы затвора приводная запорная арматура может быть подразделена на три резко отличающихся типа. В первом случае затвор (пробка) установлен в корпусе арматуры перпендикулярно к ее оси и имеет сквозное отверстие. Открытие и закрытие прохода осуществляются путем поворота пробки на 90°. При повороте пробка не перемещается вдоль вертикальной оси корпуса. Во втором случае, открытие и закрытие прохода осуществляются с помощью золотника, движущегося перпендикулярно к продольной оси потока и открывающего и закрывающего при этом отверстие, расположенное в перегородке, которая разделяет корпус на две части — входную и выходную. У задвижки затвор, имеющий форму клина или выполняемый в виде двух распираемых клином дисков, движется перпендикулярно к продольной оси корпуса, изменяя сечение прохода.

Каждый из перечисленных типов запорной приводной арматуры имеет свою специфическую область применения, определяемую давлением, температурой и свойствами среды.

Краны. Это простейшие приспособления для регулирования количества протекающей жидкости. Они состоят из корпуса, в котором вращается пришлифованная пробка со сквозным отверстием. С помощью кранов ток жидкости не может быть точно отрегулирован; краны непригодны на паровых линиях.

Вентили. По методу присоединения к трубопроводу различают вентили с концами под резьбу (муфтовые) или сварку, а также фланцевые. С помощью вентилей ток жидкости хорошо поддается регулированию. Область применения вентилей весьма обширная (водопроводные линии, паропроводы, материальные линии, линии сжатого воздуха, вакуумные линии и др.).

Задвижка. В задвижке открытие прохода осуществляется путем подъема плоского диска, расположенного в ее корпусе перпендикулярно к движению среды.

Обратные клапаны. Применяются в тех случаях, когда движение должно происходить только в одном направлении. Различают клапаны подъемные и поворотные («захлопки»).

Подъемный обратный клапан изображен на рис. 11, а. В корпусе обычного вентиля установлен золотник, цилиндрический шпindelь которого входит в канал крышки. Седло и золотник взаимно притерты. Клапан устанавливается на трубопроводе так, чтобы среда поступала под золотник. При этом, преодолевая массу золотника, среда проходит через клапан. После прекращения подачи среды или возникновения обратного течения золотник садится на седло. Обратные клапаны этого типа устанавливают на линиях воды (часто после насосов) и пара, а также на материальных линиях.

Поворотный клапан («захлопка») показан на рис. 11, б. Золотник (диск) укреплен на рычаге, который соединен с болтом, ввернутым в крышку клапана. На рисунке показана «захлопка», предназначенная для трубопроводов, транспортирующих химически активные вещества,

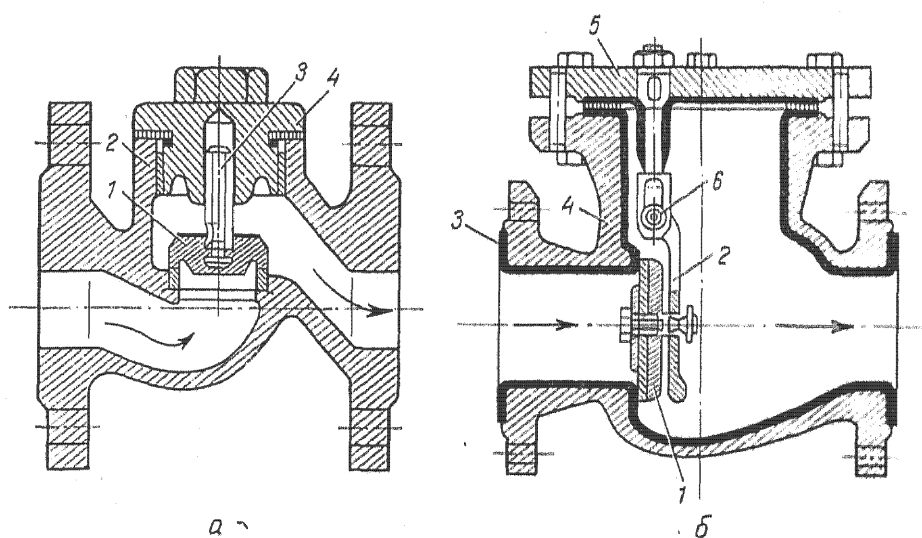


Рис. 11. Обратные клапаны.

а — подъемный клапан: 1 — золотник; 2 — корпус вентиля; 3 — шпindelь; 4 — крышка с каналом для шпинделя. б — поворотный клапан (захлопка): 1 — золотник (диск); 2 — рычаг; 3 — слой кислотостойкой резины; 4 — корпус клапана; 5 — крышка клапана; 6 — шарнирное крепление диска.

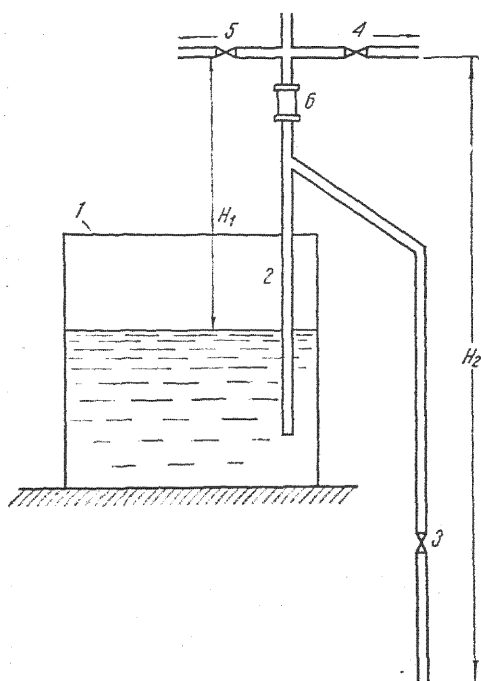


Рис. 12. Сифон. Объяснение в тексте.

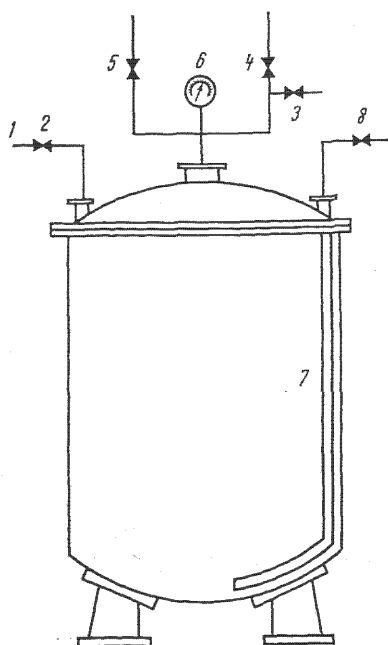


Рис. 13. Монтежю. Объяснение в тексте.

в связи с чем внутренняя поверхность корпуса и крышки гуммирована кислотостойкой резиной.

Арматурные части обычно изготавливаются из серого чугуна. Если есть опасность поломки вследствие сотрясения, их делают из ковкого чугуна. У запорных частей корпус из чугуна, остальные детали из латуни, бронзы, особых сплавов.

МАШИНЫ И АППАРАТЫ

Перемещение или подъем жидкости может производиться: а) давлением воздуха или газа (в сифонах, монтежю); б) движущейся струей воздуха, воды или пара (в струйных насосах); в) поршнями (в поршневых насосах); г) быстровращающимися лопастными колесами (в центробежных насосах).

СИФОНЫ. МОНТЕЖЮ. Сифоны. Простейшее устройство для переливания жидкости из сосуда в сосуд. Принцип действия сифона ясен из рис. 12. Если при закрытых кранах 3 и 5 заполнить жидкостью оба колена сифонной трубы 2 и после этого открыть кран 3, то за счет жидкости, вытекающей под влиянием силы тяжести из правого (более длинного) колена, в сифоне образуется разреженное пространство. Так как жидкость в сосуде находится под атмосферным давлением, она будет непрерывно поступать в сифон и струей вытекать через кран 3. Заполнение сифона можно произвести через воронку вручную или засосать жидкость в сифон из сосуда за счет разрежения, создаваемого с помощью вакуум-насоса через кран 4. Заполнение сифона контролируется через смотровой фонарь 6. Если не требуется полного опорожнения сосуда, необходимо открыть кран 5 и тем самым выровнять давление в сифоне и сосуде. Обязательным условием для работы сифона является возможно большая разность между высотой подъема жидкости в сифоне

(Н₁) и высотой спуска жидкости (Н₂). К сифону обычно прибегают, когда нужно слить жидкость с осадка.

Монтежю. Аппарат, позволяющий поднять жидкость с помощью сжатого воздуха или инертного газа. Монтежю представляет собой цилиндрические сосуды со сферическими днищами, стенки которых рассчитаны на давление $30,4 \cdot 10^4$ — $40,5 \cdot 10^4$ Н/м² (3—4 атм, рис. 13). Жидкость проходит по трубке 1 через кран 2. Если жидкость поступает в монтежю самотеком, должен быть открыт кран 3, соединяющий аппарат с атмосферой. Если жидкость нужно в монтежю засосать, должен быть открыт кран 4, а все остальные краны (кроме 2) перекрыты. Передавливание жидкости производят сжатым воздухом, впускаемым через кран 5 (предварительно перекрыв краны 2, 3, 4). За счет давления воздуха жидкость поднимается по трубе 7 и выводится через кран 8. Величина давления контролируется по манометру 6. После полного опорожнения монтежю давление «спускают», перекрывая кран 5 и открывая кран 3. При перекачке с помощью монтежю жидкостей, пары которых в смеси с воздухом дают взрывчатые и легковоспламеняющиеся смеси (спирт, эфир и т. д.), вместо воздуха применяют газы (азот, углекислота).

СТРУЙНЫЕ НАСОСЫ. Инжектор. Пароструйный насос, в котором всасывание и подъем жидкости происходят за счет преобразования кинетической энергии быстро вытекающей струи пара в потенциальную энергию давления. Инжекторы применяются при питании паровых котлов водой. Принципиальная схема устройства инжектора дана на рис. 14.

В общей камере инжектора размещаются три камеры-конуса. К конусу 1 по трубе 10 подводится пар из котла через паровой вентиль 9. Пар проходит с большой скоростью, поступает в смешивающую камеру 7. Вследствие внезапного расширения пара и понижения в связи с этим давления в камеру по трубе 8 из питающей магистрали устремляется вода. Пар, смешиваясь с водой, отдает ей часть своей кинетической энергии и конденсируется. Вследствие этого горячая вода с большей скоростью поступает в конденсационный конус 2, а из него — в нагнетательный конус 5, где ее скорость преобразуется в давление, под влиянием которого поднимается обратный клапан и вода через питательную трубу 6 поступает в паровой котел. Пока в диффузоре давление не достигнет необходимой величины, чтобы поднять обратный клапан (что имеет место при пуске инжектора), избыток конденсата через вестовую трубу 4 и клапан 3 выбрасывается наружу. Температура воды в питательной трубе должна быть не выше 40°C, так как при более высокой температуре не будет процесса конденсации пара, а следовательно, и разрежения, поэтому инжектор откажет в работе.

ПОРШНЕВЫЕ НАСОСЫ. Насосы простого действия. Машина состоит из цилиндра 1, в котором движется поршень 2. Кинематическая ось состоит из штока 3, ползуна 4, шатуна 5 и кривошипа 6. С помощью этой цепи вращательное движение вала 7 превращается в прямолинейное поступательно-возвратное движение поршня между его двумя крайними положениями (рис. 15). При крайнем правом положении поршня в левой части цилиндра будет создаваться разрежение. Вследствие этого под давлением наружного воздуха жидкость проходит через предохранительную решетку 8 и приемный клапан 9, поднимается по всасывающей трубе 10, открывает всасывающий клапан 11 и заполняет цилиндр с левой стороны поршня. Это период всасывания. Поршень начинает двигаться влево. Давлением жидкости закрывается всасывающий клапан и открывается нагнетательный клапан 12, вследствие чего жидкость устремляется в нагнетательную трубу 13. Период нагнетания закончится, как только поршень достигнет крайнего левого положения.

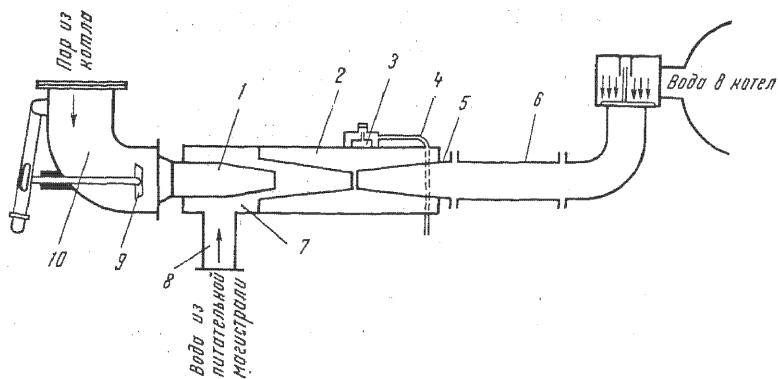


Рис. 14. Инжектор. Объяснение в тексте.

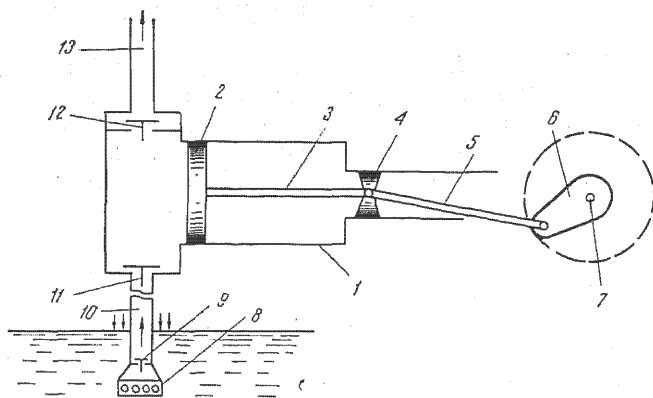


Рис. 15. Насос простого действия. Объяснение в тексте.

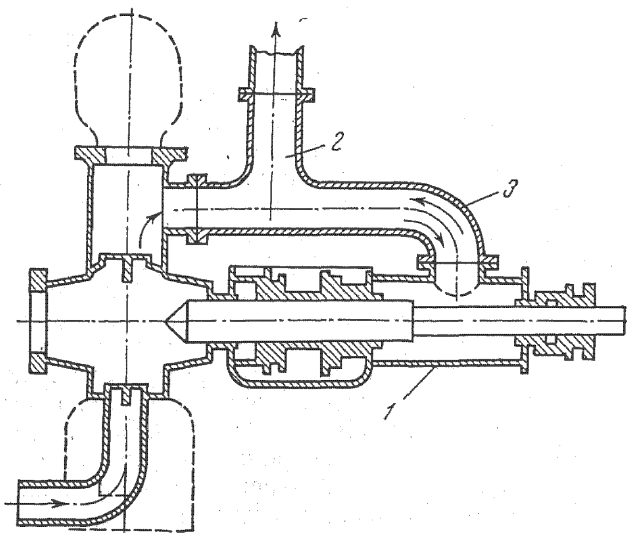


Рис. 16. Дифференциальный насос.

1 — камера; 2 — нагнетательные трубы; 3 — труба соединительная.

Таким образом, одному повороту вала соответствуют два хода поршня: ход всасывания и ход нагнетания. Насос, у которого оба клапана расположены на одной стороне цилиндра, называется насосом простого действия. Подача жидкости таким насосом происходит неравномерно.

Насосы двойного действия. В таких насосах системы клапанов расположены по обоим концам цилиндра, благодаря чему подача жидкости производится при каждом ходе поршня. Это более мощные и более равномерно работающие насосы. Поршни у этих насосов обычно цилиндрические (плунжерные) — отсюда название «плунжерный насос».

Дифференциальные насосы. Особенностью этого насоса является то, что он всасывает полный объем жидкости за один ход поршня, а выбрасывает тот же объем жидкости за два хода. У насоса (рис. 16) есть дополнительная камера 1 и перепускная труба 3; плунжер имеет ступенчатую форму и проходит через дополнительную камеру. В конце периода всасывания плунжер своим широким уступом находится в дополнительной камере. При движении влево жидкость подается в нагнетательную трубу 2, но часть ее через перепускную трубу стекает в дополнительную камеру. При следующем ходе вправо жидкость вытесняется. В итоге суммарная подача будет равна подаче насоса простого действия, но она производится за два хода, т. е. более равномерно.

Известно много конструкций поршневых насосов в зависимости от их целевых назначений. Основной деталью насоса являются клапаны, устройство которых зависит от рода перекачиваемой жидкости (чистые и загрязненные, горячие и холодные, химически инертные и активные и т. д.). Насосы могут быть вертикальные и горизонтальные, паровые и на электроприводе. Поршневые насосы пригодны для накачивания воды, имеющей температуру не выше 70°C, так как кожаные манжеты у поршней быстро изнашиваются.

Поршневые насосы применяются при невысоких давлениях $50,7 \cdot 10^4$ — $81,1 \cdot 10^4$ Н/м² (5—8 атм)¹, плунжерные — при более высоких $101,3 \cdot 10^4$ — $152,0 \cdot 10^4$ Н/м² (10—15 атм).

В аптеках, на складах, в цехах фармацевтических предприятий широко применяются ручные насосы для перекачивания небольших количеств чистых жидкостей (большей частью спирта).

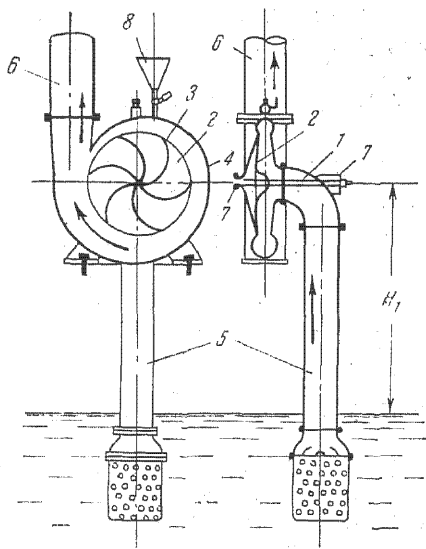
В отличие от поршневых, центробежные насосы занимают меньшую площадь, они дешевле и проще в эксплуатации и, поскольку не имеют клапанов, менее чувствительны к загрязненной жидкости.

Одним из основных параметров насоса любой конструкции является его производительность, под которой понимается объемное количество жидкости, подаваемое насосом в единицу времени.

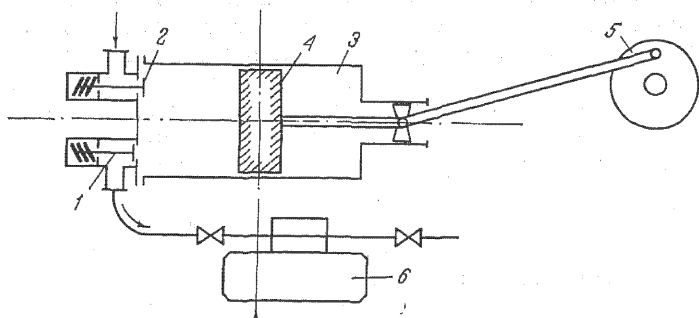
ЦЕНТРОБЕЖНЫЕ НАСОСЫ. Центробежные насосы весьма распространены, поскольку они создают равномерную струю жидкости. В этих насосах всасывание и нагнетание жидкости происходят за счет центробежной силы, возникающей при вращении заключенного в кожух колеса с лопатками. Основной частью центробежного насоса (рис. 17) является укрепленное на валу 1 рабочее колесо 2, состоящее из ряда изогнутых лопаток 3. Колесо вращается в чугунном корпусе 4, имеющем спиралевидную форму. Жидкость, поступающая через всасывающую трубу 5, захватывается лопатками вращающегося колеса, под действием центробежной силы отбрасывается от центра к периферии и выходит в нагнетательную трубу 6. В освободившееся в корпусе насоса пространство под влиянием атмосферного давления через всасывающую трубу поступают новые порции жидкости, вследствие чего устанавливается непрерывная равномерная струя. Перед пуском в корпус насоса нужно налить жидкость, иначе он не может работать.

¹ 1 атм = 101 325 Н/м².

◀ Рис. 17. Центробежный насос. Объяснение в тексте.



▼ Рис. 18. Поршневой компрессор. Объяснение в тексте.



Центробежные насосы могут иметь одно и несколько рабочих колес. В соответствии с этим они называются одноступенчатыми или многоступенчатыми.

Перемещение газов. При перемещении газов для создания необходимого давления прибегают к сжатию или разрежению их. В фармацевтическом производстве находят применение все виды машин, известные в современной технике перемещения, сжатия и разрежения газов.

КОМПРЕССОРЫ. Компрессором называется машина, предназначенная для получения сжатого газа. Компрессоры могут быть поршневыми и ротационными.

Поршневой компрессор. Основными деталями поршневого компрессора (рис. 18) являются цилиндр 3, снабженный клапанами — всасывающим 2 и нагнетательным 1, поршнем 4, получающим возвратно-поступательное движение при помощи кривошипно-шатунного механизма 5 от электродвигателя. При движении поршня 4 слева направо под действием наружного давления открывается всасывающий клапан 2 и в цилиндр 3 засасывается газ. При обратном ходе поршня всасывающий клапан закрывается и находящийся в цилиндре газ сжимается. Как только впереди движущегося поршня давление сжимающего газа достигнет должной величины, открывается нагнетательный клапан 1 и сжатый газ поступает в трубопровод и далее в сборник 6 для расхода. Сжатие газа в компрессоре происходит по политропному процессу, т. е. с изменением одновременно всех параметров состояния газа — давле-

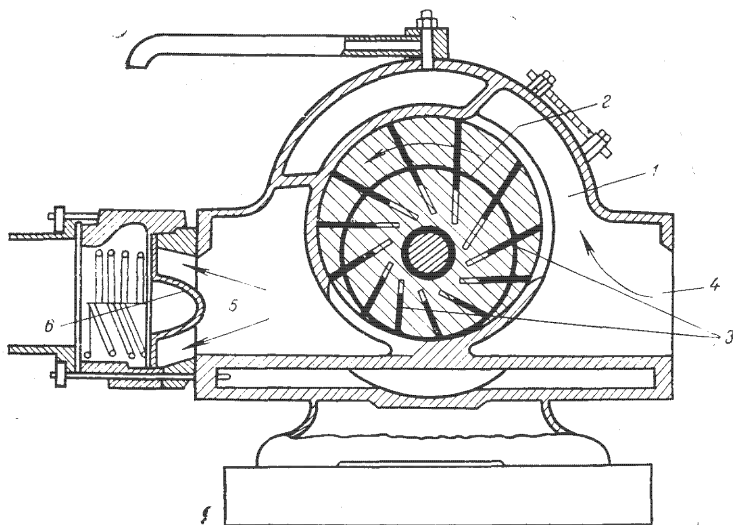


Рис. 19. Ротационный компрессор. Объяснение в тексте.

ния, объема и температуры. В связи с повышением температуры сжимаемого газа требуется отвод тепла, что достигается применением водяной рубашки у цилиндра компрессора, в котором циркулирует охлаждающая вода.

В фармацевтическом производстве наиболее распространены одноступенчатые (с одним цилиндром) компрессоры, рассчитанные на давление от $20,3 \cdot 10^4$ до $71 \cdot 10^4$ Н/м² (от 2 до 7 атм); производительность таких компрессоров от 10 до 60 м³ засасываемого газа в минуту.

Ротационные компрессоры. Схема ротационного пластинчатого компрессора приведена на рис. 19. В цилиндрическом корпусе 1, стенки которого охлаждаются водой, вращается ротор 2, насаженный на вал. В роторе имеется ряд прорезей, в которые вставлены подвижные стальные пластины 3. При вращении ротора пластины выбрасываются центробежной силой из прорезей, прижимаются к корпусу и гонят перед собой воздух, который засасывается через штуцер 4. Поскольку ротор установлен эксцентрично, то по мере его вращения пространство между пластинами уменьшается. При этом газ сжимается и к моменту подхода его к нагнетательному штуцеру 5 выбрасывается под давлением, преодолевающим сопротивление обратного клапана 6. В фармацевтической промышленности применяются ротационные компрессоры производительностью до 100 м³/мин: давление сжатия до $40,5 \cdot 10^4$ Н/м² (4 атм).

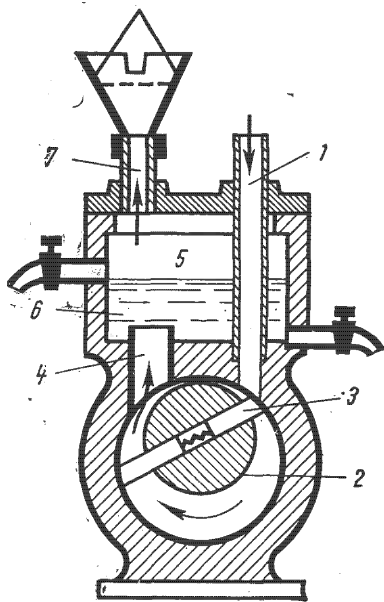


Рис. 20. Ротационный масляный вакуум-насос. Объяснение в тексте.

ВАКУУМ-НАСОСЫ. Компрессоры, засасывая газ, сжимают его до более высоких давлений и нагнетают при этих условиях в закрытую камеру. Вакуум-насосы, наоборот, засасывают газ из закрытой камеры,

создавая там разрежение, и после сжатия до давления, немногим более атмосферного, выбрасывают газ наружу. В зависимости от типа и конструкции вакуум-насосы создают разрежение до $0,51 \cdot 10^4$ Н/м² (0,05 атм) (вакуум 95%), а в некоторых случаях — до $0,004 \cdot 10^4$ Н/м² (0,0004 атм) (99,96%).

Поршневые вакуум-насосы. По своей конструкции они мало отличаются от поршневых компрессоров. Различают суховоздушные и мокро-воздушные вакуум-насосы. Первые предназначены для удаления газов без примеси жидкости, вторые рассчитаны на смесь газа и жидкости. Попадание жидкости в цилиндр сухого поршневого вакуум-насоса может вызвать аварию. Производительность малых моделей от 1,5 до 4 м³/мин, больших — от 12 до 90 м³/мин.

Ротационные вакуум-насосы. Для создания весьма высоких разрежений (остаточное давление от 133,322 до 0,133 Н/м²; 1—0,001 мм рт. ст.) применяются масляные вакуум-насосы (рис. 20). Их действие аналогично действию пластинчатых ротационных насосов. Газ из эвакуируемого объема через трубу 1 попадает в пространство, заключенное между корпусом насоса и эксцентрично установленным ротором; здесь он подхватывается пластинами 3, которые гонят его к каналу 4 и выбрасывают в пространство 5 над маслом 6. Слой масла выполняет роль гидравлического затвора, не давая возможности наружному воздуху проникнуть в эвакуируемое пространство. Одновременно масло смазывает все трущиеся части. Масляные насосы обычно монтируются на одной оси с мотором (число оборотов 250—300 в минуту). Средняя модель масляного вакуум-насоса имеет производительность до 50 м³/ч при остаточном давлении 13,33 Н/м² (0,1 мм рт. ст.). Масляный вакуум-насос может быть использован как компрессор высокого давления. В этом случае трубу 1 соединяют с атмосферой, а труба 7 присоединяется к объему для сжатого воздуха. Давление выбрасываемого воздуха не более $15,2 \cdot 10^4$ Н/м² (1,5 атм).

ВЕНТИЛЯТОРЫ. В фармацевтическом производстве часто приходится перемещать большие количества воздуха или газа по каналам, трубопроводам или непосредственно из одного пространства в другое с одинаковым давлением. Аппараты, служащие для этой цели, называются вентиляторами. Давление, развиваемое вентиляторами, обычно незначительно (25—300 мм вод. ст.)¹. Вентиляторы нужны только для создания скоростного напора и преодоления сопротивлений.

Центробежные вентиляторы (рис. 21). Имеют спиралевидный кожух 1, склепанный из листового железа, и рабочее колесо 2. Это колесо состоит из большого количества коротких загнутых лопаток, приклепанных с одной стороны к диску, а с другой — к наружному кольцу, которое соединено с диском несколькими тягами, придающими жесткость конструкции. Воздух или газ засасывается через патрубок 3 и удаляется через нагнетательный патрубок 4. Центробежные вентиляторы широко применяются в цеховых вентиляционных установках, а также в вытяжных шкафах.

Пропеллерные осевые вентиляторы. Имеют заключенное в кожух рабочее колесо из нескольких радиально расположенных лопаток или крыльев. Эти вентиляторы насаживаются непосредственно на вал электромотора и в таком виде устанавливаются в отверстиях стены или потолка вентилируемого помещения (без трубопроводов и каналов). Напор, создаваемый пропеллерными вентиляторами, весьма невелик (не больше 245 Н/м² = 25 мм вод. ст.).

Перемещение твердых материалов. Применяющиеся в фармацевтическом производстве транспортные устройства для перемещения твердых

¹ 1 мм вод. ст. равен 9,80665 Н/м².

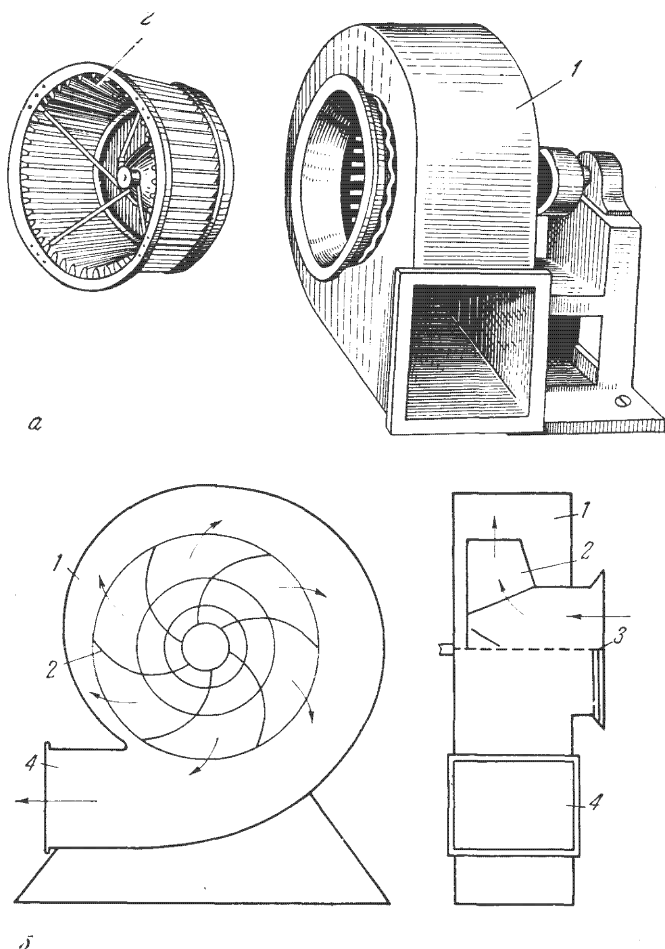


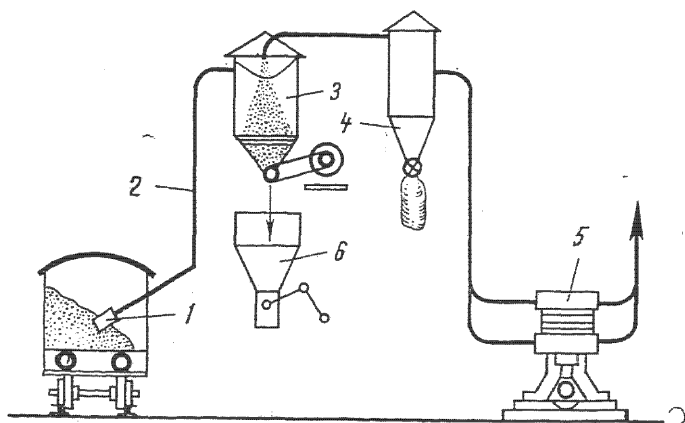
Рис. 21. Центробежный вентилятор. Объяснение в тексте (а, б).

веществ можно разделить на три группы: 1) механические; 2) пневматические; 3) гравитационные транспортеры.

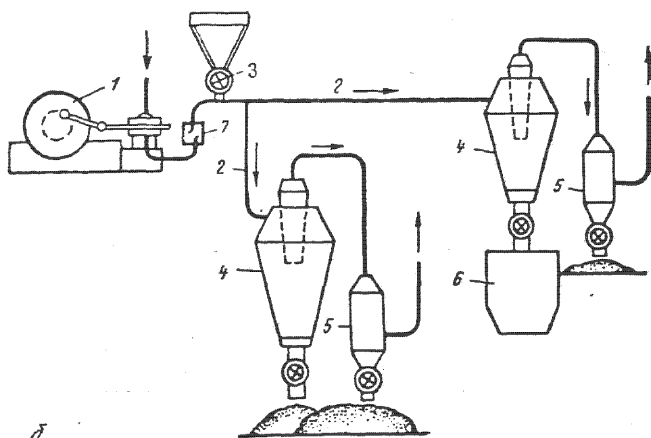
МЕХАНИЧЕСКИЕ ТРАНСПОРТЕРЫ. Наиболее простым механическим транспортером является ленточный, состоящий из бесконечной ленты, натянутой на два барабана, один из которых приводится во вращение. Движущийся вперед конец ленты образует желоба, благодаря чему на ленте помещается большее количество материала. Ленточные транспортеры применяются для перемещения сыпучих тел и штучных предметов в горизонтальном или слегка наклонном направлении (не более 22°). Скорость перемещения ленты 0,8—1 м/с. Ленточные транспортеры часто являются составной частью аппарата (например, в ленточных сушилках) или звеном в производственном цикле (например, при фасовочных операциях).

Элеваторы (самотаски, нории) применяются для перемещения сыпучих тел в вертикальном направлении. Элеватор состоит из кожуха, в котором движется бесконечная лента (или цепь) с закрепленными на ней ковшами. Скорость движения элеватора 0,3—0,8 м/с.

Шнеки — приспособления для перемещения в горизонтальном или слегка наклонном направлении (до 20°) мучнистых или кашеобразных масс. Шнек — закрытый желоб с вращающимся в нем бесконечным



a



б

Рис. 22. Схемы пневматических установок.

a — схема всасывающей пневматической установки: 1 — приемное сопло; 2 — трубопровод; 3 — сборник; 4 — рукавный фильтр; 5 — вакуум-насос; 6 — приемный бункер; *б* — схема нагнетательной пневматической установки: 1 — компрессор; 2 — трубопроводы; 3 — питатель; 4 — разгрузатель; 5 — фильтр; 6 — приемный бункер; 7 — ресивер.

винтом. Материал, поступивший в шнек, перемещается в нем подобно тому, как гайка передвигается по винту. Форма применяемых в шнеке винтов зависит от свойств перемещаемых материалов. Производительность шнеков зависит от диаметра и числа оборотов винта (45—100 об/мин).

ПНЕВМАТИЧЕСКИЕ ТРАНСПОРТЕРЫ. Применяются для перемещения в горизонтальном и вертикальном направлениях легких и мучнистых веществ, суспендированных в потоках воздуха. Различают пневматические транспортеры: 1) всасывающие и 2) нагнетательные.

Схема всасывающей установки приведена на рис. 22, *a*. С помощью вакуум-насоса 5 создается умеренное разрежение в установке. Перемещаемый материал движется в токе воздуха по трубопроводу 2 в сборник 3 и далее в бункер 6. Если есть опасность, что сильно пылящий материал засорит насос, то между сборником и насосом 5 помещают рукавный фильтр 4. Всасывающие пневматические установки являются собирательными и с успехом применяются для перемещения материала из многих точек в общий центр, например при производстве

вредных веществ отходы пыли отсасываются с рабочих мест в один общий сборник.

Схема нагнетательной установки приведена на рис. 22, б. С помощью компрессора 1 сжатый воздух через ресивер 7 подается в трубопровод 2, в который из бункера 3 поступает перемещаемый материал. Подхватываемый воздушной струей материал направляется в приемники 4, откуда и выгружается по мере надобности. При сильнопылящих материалах также необходим фильтр 5. Нагнетательные пневматические установки могут быть применены для подачи сырья к отдельным аппаратам (например, измельченного растительного сырья к экстракционным аппаратам). Скорость движения воздуха в транспортерах может достигать до 25 м/с; на 1 кг материала требуется примерно 3—6 м³ воздуха в зависимости от свойств, относительной плотности материала, расстояния и т. д.

ГРАВИТАЦИОННЫЕ ТРАНСПОРТЕРЫ. Это приспособление, в котором материалы перемещаются под действием силы тяжести. Сюда относятся лотки и самотечные трубы. Благодаря простоте их устройства, отсутствию движущих механизмов и затрат энергии на перемещение материалов эти транспортные приспособления пригодны в ряде случаев для междуэтажных перебросок разных грузов.

ГЛАВА 4

ИЗМЕЛЬЧЕНИЕ И ПРОСЕИВАНИЕ ТВЕРДЫХ ТЕЛ

ИЗМЕЛЬЧЕНИЕ

Измельчением называют процесс уменьшения размеров кусков твердых материалов на более мелкие. В зависимости от размера кусков исходного материала (D) и конечного продукта (d) различают два типа измельчения: дробление и размол (порошкование). Приблизительная характеристика дробления и размола, а также их классов приведена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика видов и классов измельчения

Вид измельчения	Класс измельчения	D	d
		мм	
Дробление	Крупное	1000	250
	Среднее	250	20
	Мелкое	20	1—5
Размол (порошкование)	Грубый	1—5	0,1—0,04
	Средний	0,1—0,04	0,005—0,015
	Тонкий	0,1—0,04	0,001—0,005
	Коллоидный	<0,1	<0,001

Отношение линейных размеров кусков до измельчения (D) и после него (d) называется степенью измельчения. В равной степени можно говорить и об объемной степени измельчения, имея в виду в этом случае отношение объема кусков до измельчения (V) и после него (v).

Теоретические основы измельчения

В фармацевтическом производстве по ходу технологического процесса часто возникает необходимость в измельчении материалов. Измельчению может подвергаться самое разнообразное сырье. Могут измель-

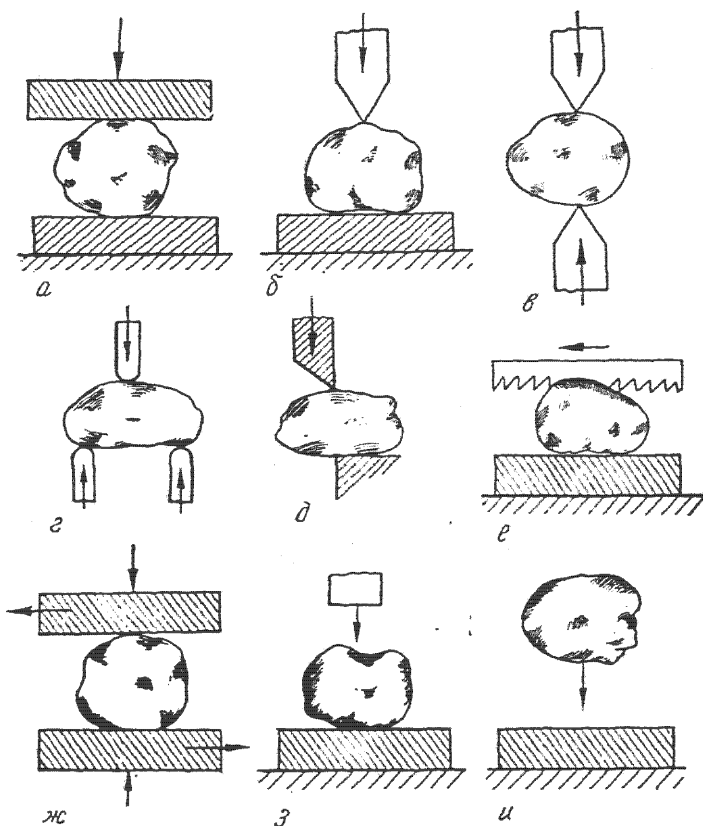


Рис. 23. Способы измельчения.

а — раздавливание; *б, в* — раскалывание; *г* — разламывание; *д* — резание; *е* — распиливание; *ж* — истирание; *з* — жесткий удар; *и* — свободный удар.

чаются неорганические и органические препараты в виде кристаллов или кусков большего или меньшего размера, а также лекарственное растительное сырье разной морфолого-анатомической природы. Измельчение может осуществляться ручным и машинным способами. Ручное измельчение типично для аптечного производства, где оно производится пестиками в ступках и другими простыми инструментами (резак, терки и пр.). Машинное измельчение, единственно рациональное в лабораторных и заводских условиях, выполняется на разнообразных по своему устройству машинах-измельчителях.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ИЗМЕЛЬЧЕНИЯ. Несмотря на разнообразие, во всех известных измельчителях использованы следующие основные принципы: раздавливание, раскалывание, разламывание, изрезывание, распиливание, растирание (истирание) и удар.

Раздавливание (рис. 23, *а*). Механическая сила прикладывается сверху прогрессивно; поверхности рабочих элементов измельчителя обычно плоские. Измельчаемое тело деформируется во всем объеме и, когда внутреннее напряжение в нем превысит предел прочности, тело разрушается — получаются кусочки разных размеров и формы.

Раскалывание (рис. 23, *б, в*). Сила прикладывается сверху и снизу внезапно или прогрессивно с помощью клинообразных рабочих элементов измельчителя. Ввиду того что тело распадается на части только в местах концентрации наибольших нагрузок, получающиеся кусочки могут быть более или менее однородны по размерам, но не по форме.

Разламывание (рис. 23, *а*). Измельчаемое тело разрушается под влиянием изгибающихся сил, действующих навстречу друг другу, с приложением одной верхней силы между двумя нижними. Размеры и форма кусочков примерно такие же, как и при раскалывании.

Изрезывание (рис. 23, *б*). Механическая сила прикладывается сверху, обычно рывком; рабочие элементы измельчителя острые, режущие (ножи). Управляемый процесс, позволяющий разделить тело на части требуемых размеров, а при необходимости и формы.

Распиливание (рис. 23, *в*). Сила прикладывается со стороны прогрессивно; рабочие элементы измельчителя с острой зубчатой поверхностью. Так же как и при изрезывании, можно получить кусочки нужных размеров, а при необходимости — и формы.

Растирание (рис. 23, *ж*). Сила прикладывается сверху и со стороны прогрессивно; поверхности рабочих элементов измельчителя сферические или плоские. Тело измельчается под действием одновременно ~~сжи-~~мающих, растягивающих и срезающих сил, в результате чего получают порошкообразные продукты.

Удар. Тело разрушается на части под влиянием динамично (внезапно) действующих сил. Удар может быть осуществлен двояко: 1) по измельчаемому телу производится удар рабочими элементами измельчителя — молотками, падающими шарами и др. (рис. 23, *з*); 2) измельчаемое тело само сталкивается с рабочими элементами измельчителя или другими телами в полете (рис. 23, *и*). В первом случае (при ограниченном ударе) эффект измельчения будет зависеть от кинетической энергии ударяющегося тела, во втором (при свободном ударе) — в основном определяется скоростью столкновений разрушаемого тела и его частей с рабочими элементами измельчителя.

Какую выбрать машину для измельчения? Этот вопрос решают, исходя из физического состояния и свойств обрабатываемого материала, а также той степени мелкости, которую необходимо достигнуть. Для материалов, отличающихся большой твердостью, целесообразно использовать измельчители, работающие на принципе раздавливания или удара. Для материалов вязких, волокнистых эффективнее будет истирание, для длинноволокнистых — изрезывание, для деревянистых и очень твердых — распиливание, для хрупких — раскалывание и т. д. Практически в большинстве машин эти измельчающие усилия действуют в сочетании друг с другом: например, раздавливание с истиранием, удар с раздавливанием и истиранием и т. д.

ПРЕДЛОЖЕННЫЕ ГИПОТЕЗЫ ИЗМЕЛЬЧЕНИЯ. Несмотря на широкое распространение машин для измельчения и большое значение этого процесса в производстве, теории, которая подвела бы под процесс измельчения объединяющее математическое выражение, до сих пор не предложено. В теории измельчения основным является определение величины энергии, затрачиваемой на измельчение (работа измельчения).

Первая попытка решить этот вопрос была сделана Риттингером¹ еще в 1867 г. Он предположил, что работа, затрачиваемая на измельчение, пропорциональна вновь обнаженной поверхности в измельчаемом материале.

Как известно, измельчаемый материал обладает определенной прочностью, под которой понимают свойство материала сопротивляться разрушению под действием внешних сил. Подвергаемое воздействию внешних сил твердое тело испытывает деформацию, которая может быть упругой и пластической. Упругая деформация исчезает после снятия нагрузки без заметного ущерба для прочности тела. При пластической деформации размеры и форма тела после снятия

¹ von Rittinger P. Lehrbuch der Aufbereitungskunde. — Berlin, 1867.

нагрузки не восстанавливаются. Практическим следствием пластической, или необратимой, деформации является нарушение прочности тела, сопровождаемое изменением его формы. По гипотезе Риттингера, при измельчении твердых тел на первом месте стоят такие деформации, при которых материал разрушается по плоскостям раскола. Поэтому и работа, затрачиваемая на измельчение, расходуется в основном на образование трещин раскола. В своих расчетах Риттингер опускает расход энергии на упругие деформации тел. Следующей условностью в гипотезе Риттингера является допуск кубической формы кусков до и после измельчения. Поэтому при расчете работы в формулу Риттингера вводят специальный коэффициент на неправильность формы кусков, имеющую место в действительности.

В. Н. Кирпичев¹ в 1874 г., а позднее Кик² предложили «объемную» гипотезу дробления, по которой расход энергии на измельчение данного материала при прочих равных условиях (в очертании геометрически подобных тел одинакового технологического состава) прямо пропорционален его объему или весу. По В. Н. Кирпичеву, работа дробления может быть выражена следующим уравнением:

$$A = \frac{\delta^2 V}{2E},$$

где A — работа дробления; δ — величина разрушающих напряжений; V — объем дробимого тела; E — модуль упругости измельчаемого материала.

Обе гипотезы были предметом многолетней дискуссии. Одно время склонялись к тому, что сферы их практического применения различны: гипотеза Риттингера больше приемлема для определения энергетических затрат при тонком измельчении, а гипотеза Кирпичева — Кика — для характеристики мелкого, среднего и крупного дробления. Однако большее признание получила точка зрения, что ни одна из предложенных гипотез (и их последующие вариации), взятые порознь, неприменимы ко всем видам измельчаемых материалов, различным методам дробления и разным типам измельчителей. Такой точки зрения придерживается и П. А. Ребиндер, основоположник новой области науки — физико-химической механики. Он считает, что гипотеза, наиболее близкая к истине, находится где-то в середине между предложениями Риттингера и Кирпичева — Кика.

По наблюдениям П. А. Ребиндера, энергия, затрачиваемая на измельчение материала, представляет собой сумму работ, идущих на деформацию дробимого тела и на образование новых поверхностей. Эта энергия может быть выражена следующей формулой:

$$A = \frac{\delta^2 V}{2E} + K\Delta F.$$

Первое слагаемое уравнения — формула Кирпичева — Кика, второе слагаемое — формула Риттингера, где K — коэффициент пропорциональности, а ΔF — вновь образованная поверхность при разрушении тела.

Таким образом, работа измельчения пропорциональна как вновь образованной поверхности, так и объему измельчаемого материала.

Расход энергии при измельчении возрастает с уменьшением размера частиц. В связи с этим во избежание непроизводительных затрат крайне важно, чтобы при организации процесса был заранее известен ожидае-

¹ Кирпичев В. Н. О подобии при упругих явлениях. — Журнал Русского физико-химического общества. Часть физическая. Вып. XI. 1874, с. 152.

² Kick F. Der Gesetz der proportionalen Widerstande. — Leipzig, 1885.

мый размер частиц после дробления. «Не дробить ничего лишнего» — таково основное правило дробления. С целью уменьшения расхода энергии в ряде случаев целесообразно периодически удалять достаточно измельченные частицы из сферы помола.

Большое разнообразие существующих измельчителей затрудняет их систематизацию, тем более что поиски более совершенных конструкций машин не прекращаются. Авторы части руководств по химической и фармацевтической технологии останавливаются на классификации по той степени измельчения, которой можно достигнуть с помощью какой-либо машины. В этом случае все измельчители применительно к условиям фармацевтического производства можно разделить на машины для предварительного измельчения и машины для окончательного измельчения.

Наряду с этим в новейших отечественных руководствах измельчители предпочитают классифицировать по способам измельчения. В этом случае все измельчители, применяемые в фармацевтическом производстве, можно было бы разделить на следующие группы: 1) изрезающего и распиливающего действия; 2) раскалывающего и разламывающего действия; 3) раздавливающего действия; 4) истирающе-раздавливающего действия; 5) ударного действия; 6) ударно-истирающего действия; 7) коллоидные измельчители.

В дальнейшем изложении мы будем придерживаться обеих классификаций, хорошо дополняющих друг друга. Вначале мы будем исходить из задач производства (какое нужно измельчение: предварительное или окончательное), а затем будем описывать соответствующие группы измельчителей.

Предварительное измельчение

Предварительное измельчение применяется для сырьевых материалов, поступающих на фармацевтическое производство в крупных или длинных кусках. Смысл предварительного измельчения заключается в получении материала в таком виде, в котором он при необходимости был бы удобен для дальнейшего измельчения. В предварительном измельчении нуждаются корни и кора, заготавливаемые в виде длинных кусков (например, солодковый корень, корни элеутерококка, алтейный корень, кора крушины, дубовая кора и др.), а также некоторые длинностебельные травы (горичвета, водяного перца, термопсиса и др.). В предварительном измельчении нуждаются также корни, как мыльный корень туркестанский, ревеня, девясила, куски которых могут достигать значительных размеров, а также многие другие виды растительного сырья (плоды, семена, кожистые листья и пр.).

В условиях фармацевтического производства предварительное измельчение в основном охватывается классами измельчения, которые по принятой нами классификации (см. табл. 1) определены как среднее и мелкое дробление с той лишь разницей, что исходная длина измельчаемых корней и трав может быть значительно длиннее 25 см.

Среднее и мелкое дробление сырьевых растительных материалов может быть осуществлено измельчителями двоякого типа: 1) изрезающего и распиливающего действия; 2) раскалывающего и разламывающего действия.

ИЗМЕЛЬЧИТЕЛИ ИЗРЕЗЫВАЮЩЕГО И РАСПИЛИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ. Изрезывание растительного лекарственного сырья производится с помощью машин, носящих общее название траво- или корне-резок. Основной деталью в этих машинах являются ножи, устройством и характером движения которых обуславливаются тип и конструкция траво- и корне-резок.

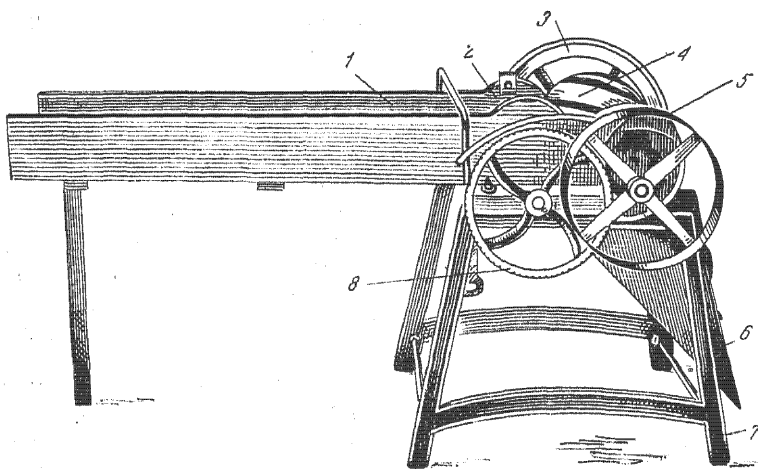


Рис. 24. Барабанная соломорезка. Объяснение в тексте.

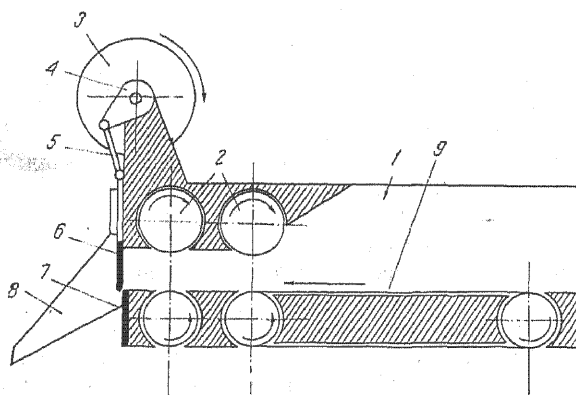
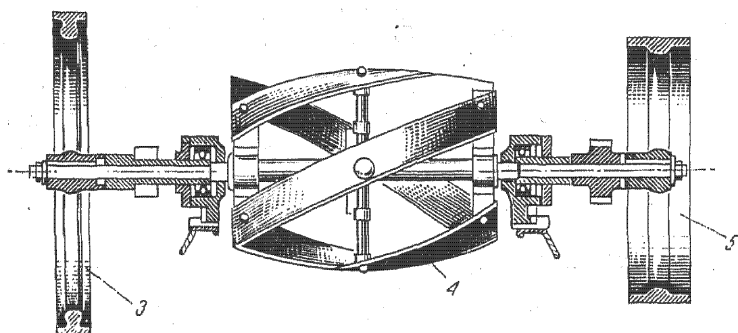


Рис. 25. Корнерезка с гильотинными ножами.

1 — лоток; 2 — подающие валы; 3 — шкив; 4 — кривошип; 5 — шатун;
6 — верхний нож; 7 — нижний нож; 8 — лоток; 9 — транспортер.

Траворезки-соломорезки. Простейшими по устройству траворезками являются соломорезки, широко применяемые при измельчении грубых кормов (солома, стебли кукурузы и др.). Различают соломорезки дисковые и барабанные. В дисковых соломорезках массивные ножи, имеющие криволинейное лезвие, прикреплены к спицам маховика. Маховик с ножами приводится во вращательное движение вручную. Лекарствен-

ное сырье (травянистое), собранное в пучки, подается под ножи по лотку.

В барабанных соломорезках (рис. 24) ножи изогнутые с лезвиями, расположенными по винтовым линиям с углом подъема до 30° . Травянистое сырье подается по лотку-транспортеру 1, в конце которого установлены питающие валики 2, подающие сырье к ножевому барабану 4. Изрезанное сырье выгружается по лотку 6. Установка смонтирована на станине 7 и приводится в действие от электромотора при помощи шкива 5. На одном валу со шкивом посажена зубчатка, приводящая в действие большую шестерню 8, вращающую питающие валики. С другой стороны на валу посажен маховик 3 для обеспечения плавности работы соломорезки. Габариты выпускаемой нашей промышленностью соломосилосорезки РСБ-3,5: длина с лотком 187 см, ширина 91 см, высота 126 см. Число оборотов ножевого барабана 350—400 в минуту¹. Производительность, например, при резке сухой травы ландыша 300 кг/ч.

Корнерезки. Для изрезывания плотных и деревянистых частей растений (корни, корневища, кора) чаще всего применяются корнерезки и сходные с ними табакотрошительные машины с гильотинными ножами, устройство которых показано на рис. 25. Нож в этой машине весьма массивный, и, падая вниз, своей массой усиливает режущий эффект. Нож совершает поступательно-возвратное движение вверх и вниз при помощи кривошипного механизма или коленчатого вала.

В описанных траво- и корнерезках (кроме ручной соломорезки) движение ленточного транспортера, питающих валиков и ножей происходит согласованно, так что растительная масса выступает вперед на определенную длину в соответствии с заданной степенью измельчения. Нужно учитывать, что номинальную длину обычно имеют только кусочки изрезаемой травы. Что касается корней и травы, то, поскольку они хрупки, при падении на них ножа выступающие участки могут обламываться. В результате этого получается значительное количество кусочков меньшего размера и крупного порошка.

При изготовлении сборов возникает необходимость придания кусочкам коры квадратной, а кусочкам корней и корневищ — кубической формы. Резка на кубики у нас применяется пока в отношении очищенного солодкового и алтейного корней. Производится она на специальных машинах.

Машины с дисковыми пилами. Среди растительного сырья имеются особо твердые объекты (например, корни элеутерококка), для измельчения которых оказались пригодными малогабаритные дисковые пилы. Корни, подаваемые под вращающуюся пилу, распиливают на дольки, которые затем уже удается измельчить на дробилках. При распиливании одновременно получают ценные опилки — крупный порошок измельченных корней.

Окончательное измельчение (порошкование)

Измельчение в порошок разной степени тонкости достигается с помощью измельчителей различных конструкций.

ИЗМЕЛЬЧИТЕЛИ РАЗДАВЛИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ. Гладковалковые дробилки (вальцовые мельницы). По своему устройству гладковалковые дробилки отличаются от зубовалковых отсутствием зубьев на валках. Обычно валки имеют одинаковое число оборотов, но есть кон-

¹ По системе единиц СИ угловая скорость измеряется в радианах в секунду. Нами применяется размерность обороты в минуту как более наглядная, чаще используемая в технической литературе. 1 об/мин = 0,105 рад/с.

струкции, в которых валкам придают разные окружные скорости. В результате к раздавливающему действию валков присоединяется еще истирание. Непрерывная и равномерная подача сырья достигается с помощью загрузочных воронок, длина которых одинакова с длиной валка и питающих валков, вращающихся со скоростью, близкой к окружной скорости валков. Кроме того, диаметр поступающих на дробление кусков (r) должен быть примерно в 20 раз меньше диаметра валков $R \approx 20 r$. Зубчатые валки обеспечивают захват более крупных кусков; для них $R \approx 5-10 r$.

Гладковалковые дробилки могут иметь одну или две пары валков. Из двухвалковых для измельчения растительных материалов пригодна дробилка ДВГ-2 с диаметром валков 40 см и длиной 25 см. Скорость вращения ведущего валка 220 об/мин, ведомого — 190 об/мин. Из четырехвалковых дробилок интерес представляет дробилка БДА-7м, предназначенная для дробления солода. Между первой и второй парами валков установлено вибросито. На вторую пару валков поступает сырье, предварительно измельченное на первой паре валков. Производительность 1000 кг/ч. Диаметр валков 25 см, длина 50 см. Число оборотов в минуту верхней пары валков (ведущего/ведомого) 240/238, нижней пары — соответственно 268/254.

Поверхность валков может быть как гладкая, так и нарезная (рифленая); в последних истирающая способность выше, чем в гладких.

ИЗМЕЛЬЧИТЕЛИ ИСТИРАЮЩЕ-РАЗДАВЛИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ. На сочетании раздавливания с истиранием построен принцип работы жерновых мельниц, бегунов и дисковых мельниц. В качестве иллюстрации приводим краткое описание дисковой мельницы.

Дисковые мельницы. Основной деталью являются два вертикально установленных диска. Вращается обычно один из них. Поверхность дисков имеет режущие или ударные выступы той или иной конструкции. Исходный материал поступает в просвет между дисками, где он измельчается.

Одной из наиболее простых дисковых мельниц является мельница типа «Эксцельспор», широко применяющаяся в фармацевтическом производстве. В мельнице (рис. 26) диски установлены вертикально. Один диск неподвижный, другой вращается со скоростью 250—300 об/мин. Поверхность дисков покрыта мелкими зубцами, расположенными по окружности в таком порядке, чтобы зубцы движущегося диска попадали в промежутки между зубцами неподвижного диска. Помимо истирания, к раздавливающему эффекту присоединяется срезывающее действие от острых зубцов. Производительность при диаметре дисков 400 мм до 50 кг/ч.

ИЗМЕЛЬЧИТЕЛИ УДАРНОГО ДЕЙСТВИЯ. К измельчителям ударного типа относятся молотковые мельницы, дезинтеграторы, дисмембраторы и струйные мельницы.

Молотковые мельницы. В этих мельницах (рис. 27) на центральном валу ротора укреплено несколько дисков один возле другого. На этих дисках висят на шарнирах молотки, представляющие стальные плитки. Ротор с молотками вращается в массивном корпусе, стенки которого защищены броневыми плитами. Дно корпуса представляет собой подовую решетку (сито). Вследствие большой скорости вращения ротора (500—1500 об/мин) и развивающейся центробежной силы молотки отбрасываются по радиусу. Поступающий через загрузочную воронку материал попадает под действие этих молотков, куски его отбрасываются на стенки корпуса, на подовую решетку, ударяются друг о друга и, достигнув определенного размера, проходят через решетку. Область применения молотковых мельниц обширна. В химической и фармацевтической промышленности применяются для измельчения хрупких материа-

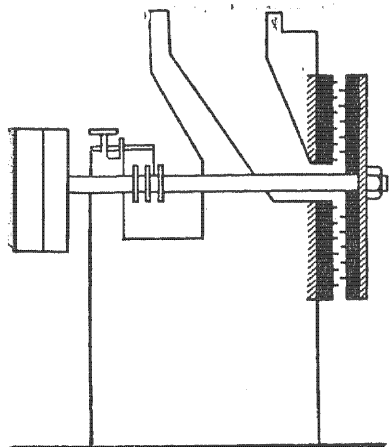


Рис. 26. Мельница «Эксельсиор». Объявление в тексте.

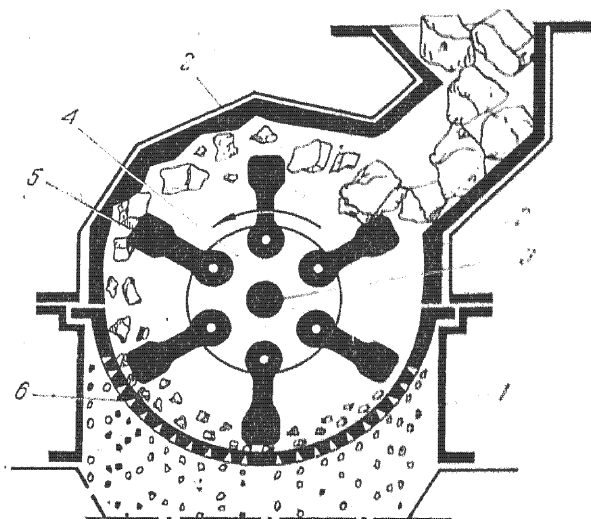


Рис. 27. Молотковая мельница. 1 — корпус; 2 — броневые плиты; 3 — вал; 4 — диск; 5 — молоток; 6 — колосниковая решетка.

лов (соли, растительное сырье). Небольшие молотковые мельницы, изготавливаемые в СССР, имеют размер ротора 60/45 см (С-218) и 80/40 см (ДМ-2).

Дезинтеграторы и дисмембраторы. Для измельчения хрупких материалов, таких как сода, квасцы, сахар и др., удобны мельницы ударно-центробежного действия, называемые дезинтеграторами и дисмембраторами. Измельчение в них основано на принципе свободного удара. У дезинтеграторов (рис. 28) вращаются оба диска, причем в противоположных направлениях, со скоростью в зависимости от размера дисков 500—900 об/мин. Оба диска несут на своей поверхности ударные приспособления в виде пальцев, штифтов (отсюда другое название — штифтовая мельница), расположенных в 2—4 ряда кольцами. Диски поставлены один против другого так, что пальцы одного диска входят в свободное пространство между пальцами второго диска. Материал подается из загрузочной воронки в центр между дисками и при вращении их центробежной силой отбрасывается к периферии. При этом частицы подвергаются бесчисленным ударам о пальцы, поверхность дисков, испытывают взаимные удары и, по достижении необходимой степени мелкости, высыпаются из мельницы. У некоторых дезинтеграторов отечественной конструкции валы расположены с одной стороны. Один из валов, внутри которого вращается в противоположную сторону сплошной вал, полый. Благодаря этому мельница имеет небольшие габариты.

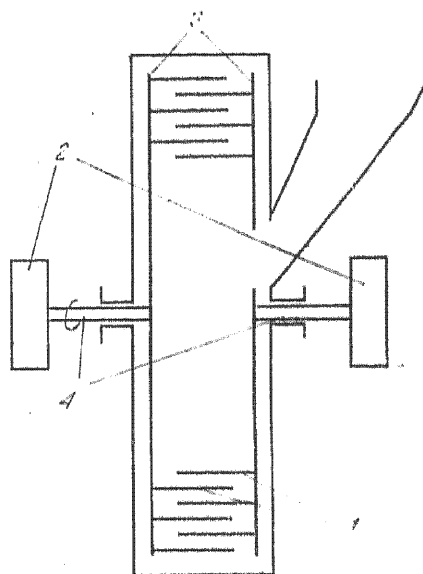


Рис. 28. Дезинтегратор. 1 — ударные штифты; 2 — шкивы; 3 — диски; 4 — валы дисков.

Похожи на дезинтеграторы мельницы, называемые дисмембраторами. Они отличаются от первых тем, что наружный диск у них непо-

Рис. 29. Мельница «Перплекс».

1 — загрузочная воронка; 2 — лоток; 3 — воронка; 4 — штифты; 5 — неподвижный диск; 6 — подвижный диск.

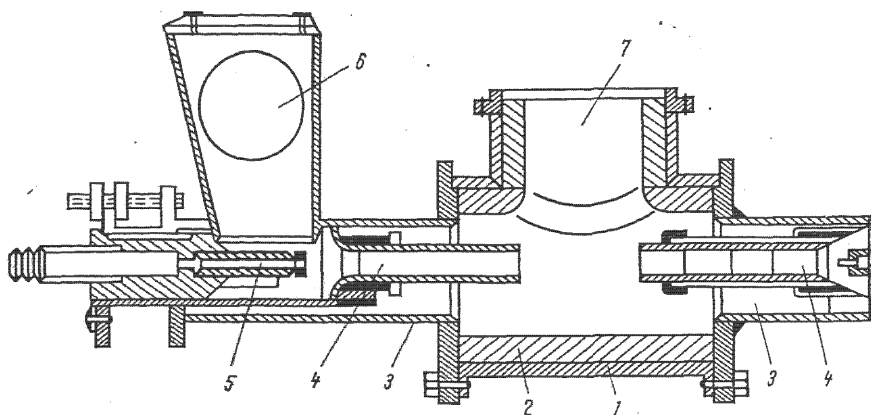
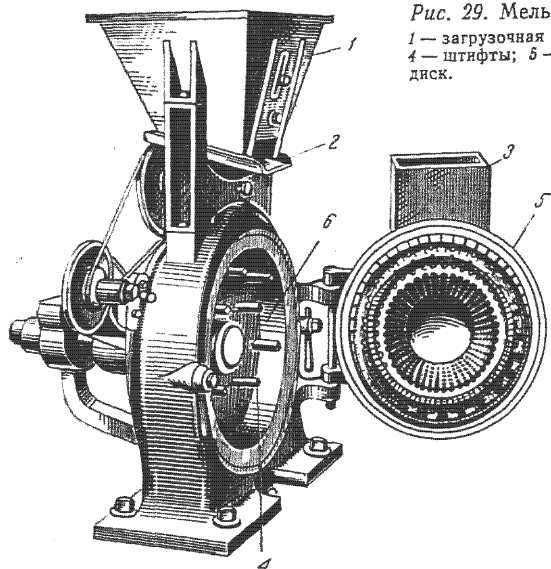


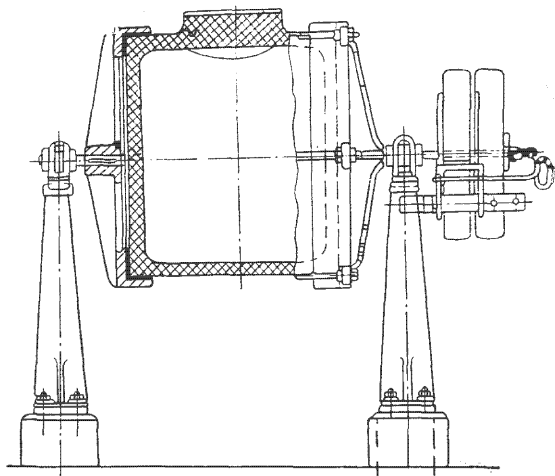
Рис. 30. Струйный измельчитель. Объяснение в тексте.

движен. В силу этого для достижения той же тонкости размола подвижный диск должен вращаться с большей скоростью (до 3800 об/мин). Разновидностью дисмембраторов являются нособойные мельницы «Перплекс» (рис. 29) и кулачные мельницы, различающиеся по виду и расположению ударных выступов.

Струйные измельчители. Принцип работы струйного измельчителя отечественной конструкции показан на рис. 30.

Измельчитель состоит из размольной камеры 1, защищенной изнутри материалом 2, двух расположенных друг против друга штуцеров питания 3, в которые вмонтированы разгонные трубки 4 и сопло 5, приемной воронки 6 и отводного штуцера 7. Материал, подлежащий измельчению, поступает через воронку 6 в приемник эжектора, откуда струей воздуха, выходящей из сопла 5, направляется в разгонную трубку 4. Там частицы приобретают необходимую скорость, с которой они вылетают из разгонной трубки навстречу потоку частиц, идущих из противо-

Рис. 31. Шаровая мельница. Объяснение в тексте.



положной трубки. При соударении частицы измельчаются и через штуцер 7 выносятся на сепарацию, которая осуществляется с помощью рукавного фильтра, придаваемого к мельнице.

Струйные измельчители описанного типа (двухструйные, противоточные) пригодны для измельчения частиц с крупностью исходного сырья около 10 мм до частиц размером 50—80 мкм. Они испытаны на многих объектах (уголь и рудные материалы, красители, инсектициды, фунгициды и др.) и, несомненно, весьма перспективны для получения очень тонких порошков в фармацевтическом производстве.

ИЗМЕЛЬЧИТЕЛИ УДАРНО-ИСТИРАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ. На смешанном принципе удара (преобладающее действие) и истирания работают широко применяемые барабанные или шаровые мельницы и некоторые другие специальные измельчители (например, вибромельницы).

Шаровые мельницы. Шаровые мельницы — наиболее простые по своему устройству машины для порошкования. Эти мельницы (рис. 31) представляют собой барабан, в который загружают материал и дробящие тела — шары. Барабан приводится во вращение. Под действием трения и центробежной силы шары и материал поднимаются до определенной высоты, откуда они падают вниз. В результате ударов и истирающего действия при перекатывании шаров материал измельчается. Необходимо иметь в виду, что при вращении барабана поведение шара будет различно в зависимости от числа оборотов барабана. Так, при медленном вращении шар, прижимаясь к барабану под действием своей массы, силой трения будет увлекаться на небольшую высоту и оттуда сползать по стенке барабана вниз. При быстром же вращении шар будет настолько сильно прижиматься центробежной силой к стенке барабана, что не сможет оторваться от нее и будет вращаться вместе с барабаном. Дробления при этом происходить не будет. Нужно подобрать такую скорость вращения, чтобы под влиянием центробежной силы шар смог подняться на максимальную высоту, оторваться от стенки и обрушиться на материал. Иначе говоря, масса шара должна быть больше силы, прижимающей шар к поверхности барабана. То число оборотов, при котором прекращается обрушивание шаров, принято называть критическим. Совершенно естественно, что рабочее число оборотов барабана должно быть меньше критического (75%).

Оно рассчитывается по формуле:

$$n_{\text{раб}} = \frac{32}{\sqrt{D}} \text{ об/мин,}$$

где D — диаметр барабана мельницы. Однако эта формула исходит из условия наивыгоднейшей работы лишь одного крайнего слоя шаров.

Формула, определяющая оптимальное число оборотов с учетом всех слоев шаров, имеет следующий вид:

$$n_{\text{раб}} = \frac{37,2}{\sqrt{D}} \text{ об/мин.}$$

Таким образом, оптимальное количество оборотов зависит от диаметра барабана. При излишне низком числе оборотов шары будут слишком рано отрываться от стенки, высота полета будет незначительна и сила удара шаров о материал невелика.

Загрузку мельницы необходимо производить шарами одинакового размера, так как иначе шары малого размера будут мешать работе больших шаров, поскольку они будут находиться между ними и измельченным материалом. Размер шаров, загруженных в мельницу, зависит от механического состава, твердости и вязкости раздробляемого материала. Обычно применяются шары диаметром 50—150 мм. Одновременно подбирается и оптимальное количество шаров, поскольку производительность мельницы зависит от числа и силы ударов шаров.

Производительность шаровой мельницы повышается с увеличением ее диаметра. Все новейшие типы шаровых мельниц конструируются короткими и большого диаметра, который варьирует в пределах 800—2300 мм. Скорость вращения 20—40 об/мин. Барабаны мельниц делаются из железа, шары — из стали. Лабораторные мельницы фарфоровые. В шаровых мельницах можно получить порошки высокой тонкости. В данном случае тонкость порошка зависит от времени измельчения. Шаровые мельницы вполне применимы для приготовления сложных порошкообразных смесей (одновременное измельчение и смешение).

Вибромельницы. Вибрационные мельницы применяются для тонкого и сверхтонкого измельчения. Исходная крупность частиц 1—2 мм, окончательная степень мелкости может достигать 1—5 мкм. Частота колебаний мельницы составляет 1500—3000 в минуту и соответствует скорости вращения электродвигателя. Вибрационные мельницы подразделяются на инерционные и гирационные (эксцентрикковые). Большее распространение получили инерционные измельчители с дебалансным валом. При вращении этого вала корпус мельницы вибрирует, передавая колебание шарам. Измельчение находящегося в корпусе материала

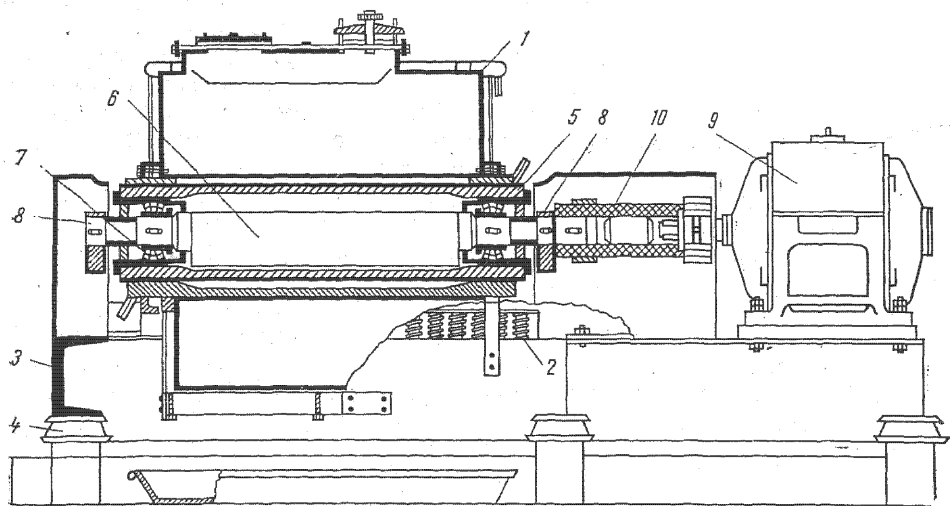


Рис. 32. Вибрационная мельница. Объяснение в тексте.

происходит за счет соударения колеблющихся шаров и их взаимного перемещения.

Вибрационная мельница инерционного типа изображена на рис. 32. Корпус мельницы 1, в который помещаются шары и измельчающийся материал, опирается на пружины 2, закрепленные на раме 3, которая в свою очередь покоится на резиновых амортизаторах 4. Внутри корпуса проходит труба 5, в которую помещен дебалансный вал 6, вращающийся в подшипниках 7 со сферическими роликами. На этом же валу закреплены дополнительные дебалансы 8, с помощью которых регулируется частота колебаний. Вал получает вращение от электродвигателя 9 через эластичную муфту 10. При вращении дебалансного вала корпус мельницы приводится в качательное движение по эллиптической, приближающейся к круговой траектории. Материал, подлежащий измельчению, в вибромельницах подвергается многократному воздействию.

Просеивание

Раздробленные и испорошкованные материалы всегда неравномерны. По этой причине приходится отделять более крупные или более мелкие частицы от основной массы. Эта операция носит название просеивания, или грохочения, и осуществляется при помощи сит. Таким образом, просеиванием, грохочением или ситовой классификацией называется процесс разделения смеси зерен различных размеров при посредстве сит на две или более группы.

Сита

Размер зерен, проходящих через ячейки сита, характеризуется его номером. По ГФХ¹ для всех сит указываются номера соответствующих ГОСТ, размеры отверстий в свету, материал сита, форма отверстий, крупность порошка. Номер шелкового сита по ГОСТ 4403-67 указывает, какое количество отверстий приходится на 1 погонный см. Чтобы определить номер шелкового сита, следует с помощью лупы подсчитать количество отверстий в 1 погонном см по длине и ширине ткани. Номер металлического сита по ГОСТ 3924-47 соответствует размеру стороны отверстия в свету в миллиметрах. Номер пробивных сит (ГОСТ 214-57) с круглыми отверстиями соответствует диаметру отверстий в миллиметрах, умноженному на 10.

Фармакопейная шкала включает 16 разных сит, которым соответствует 7 степеней измельчения. Для крупных порошков и крупноизмельченных материалов, помимо названий (русских и латинских), обязательно должен указываться и соответствующий номер сита по ГОСТ. Различают сита плетеные, пробивные и щелевые.

Плетеные сита ткутся из шелковых и капроновых ниток, из стальной, медной и латунной проволоки. Шелковые и капроновые сита применяются для всех категорий мелких порошков и среднетонкого порошка. Они прочны и гарантируют однородность просева. У обычных проволочных сит проволока изогнута только в одном направлении. Следствием этого являются быстрая изнашиваемость сита и легкая изменчивость размера отверстий. По этой причине рекомендуется применять сита или сварные, или, лучше, вальцованные, или прессованные. Последние особенно прочны. Проволочные сита применяются для всех категорий крупных порошков. Необходимо следить за состоянием

¹ См. с. 857—858. Измельчение и просеивание.

сит, иначе в результате износа в порошки могут попасть куски оборванной проволоки.

Пробивные сита (штампованные) делаются из листов оцинкованного железа путем пробивания в них круглых или прямоугольных отверстий. Применяются для получения крупноизмельченных материалов. Сита эти очень прочны и мало изнашиваются в результате механического воздействия.

Щелевые сита, или колосниковые решетки, состоят из ряда параллельных стержней с прокладками между ними. Обладают исключительной прочностью. Устанавливаются, как уже указывалось, в мельницах, работающих на принципе удара (молотковые мельницы).

Ситовые механизмы

Ситовые механизмы применяются двух типов: 1) машины с плоскими ситами; 2) барабанные просеивающие машины.

МАШИНЫ С ПЛОСКИМИ СИТАМИ. Наиболее широкое применение находят просеивающие механизмы, называемые грохотами (трясунки), и вибрационные сита.

Грохота, или трясунок. Наиболее простая конструкция с одним ситом показана на рис. 33. Установленное в слегка наклонном положении (2—4°) на роликах сито при помощи коленчатого вала совершает поступательно-возвратное движение вдоль двух направляющих. Число качаний колеблется от 50 до 200, амплитуда колебания — до 200 мм. Более совершенны качающиеся грохота, в которых короб с ситом совершает поступательно-возвратное движение, будучи подвешенным на шарнирных подвесах (*а*), либо с помощью шарнирных или кривошипных опор (*б*), либо в сочетании тех и других (*в*).

Значительно удобнее грохота, состоящие из 2—3 сит, которые могут компоноваться либо на высоте, либо по длине. Например, изрезанные корни и корневища перед приготовлением из них настойки целесообразно пропустить через трясунок с двумя ситами, установленными последовательно. Сырье из загрузочной воронки вначале поступает на более мелкое сито, которое пропускает только частички размером менее 0,5 мм (пыль, комочки земли и весьма незначительное количество порошка валерианы). Просеянный таким образом материал переходит на следующее сито, которое пропустит все кусочки, имеющие размеры меньше 3 мм. Более крупные кусочки сбрасываются с конца сита и поступают для дополнительного измельчения.

Вибрационные сита. Вибрационные сита подразделяются на электромагнитные, гирационные и инерционные. Вибрационные сита особенно эффективны при просеивании мелких порошков, поскольку вибрирующие движения предупреждают забивание отверстий ситовой ткани. На рис. 34 приведена схема устройства электромагнитного вибрационного сита, в котором поступательно-возвратное движение сита 3 осуществляется за счет периодического намагничивания и размагничивания якоря 2, прикрепленного к ситу. При пропускании тока электромагнит 1 притягивает якорь и вместе с ним сито. Но это движение вправо влечет за собой размыкание контактов 4. Обратное движение (влево) сито совершает уже при помощи мощных пружин 5. Происходит замыкание контактов и якорь вновь тащит сито вправо: следует размыкание и пружины оттягивают сито на старое место и т. д. Число вибраций у такого сита превышает 200, амплитуда колебаний до 3 мм.

Гирационные сита. Гирационные сита получили название от гирационного привода. Изготавливаются они с одним, двумя и тремя ситами различных размеров. Гирационное сито, изображенное на рис. 35, состоит из короба с ситами 3, который крепится с помощью пружинящих

Рис. 33. Качающие грохота. Объяснение в тексте.

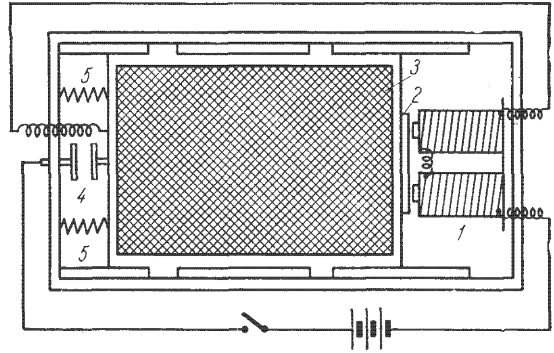
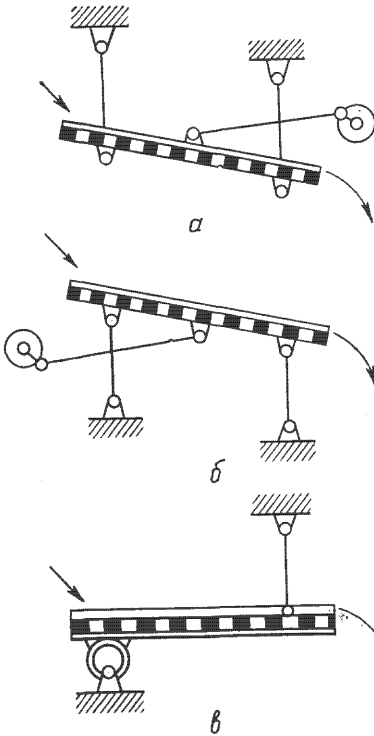


Рис. 34. Вибрационное сито. Объяснение в тексте.

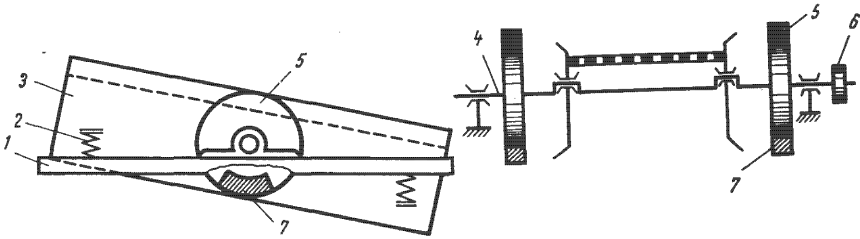


Рис. 35. Схема гирационного грохота. Объяснение в тексте.

опор 2 на опорной раме 1. Приводной механизм состоит из эксцентрикового вала 4, который получает движение от шкива 6. На валу закреплены два маховика 5 с балансирующими грузами. Маховики с противовесами уравнивают силы вибрации. При вращении эксцентрикового вала короб с ситами получает круговые движения, которые направлены навстречу потоку материала, что способствует его хорошей сортировке.

БАРАБАННЫЕ ПРОСЕИВАЮЩИЕ МАШИНЫ. Барабанные просеивающие машины (бураты) представляют собой вращающиеся барабаны с ситовой поверхностью, устанавливаемые слегка наклонно, под углом 3—8°. Материал для просеивания, попав внутрь барабана, проходит через отверстия сита, а более крупные кусочки и отходы перемещаются вдоль барабана и высыпаются из него в другом конце. Барабан заключен в кожух.

Бураты могут быть с одним или 2—3 ситовыми поверхностями. Приводятся барабаны в движение при помощи зубчатой или фрикционной передачи. В последнем случае барабан устанавливается на вращающиеся ролики. Имеются конструкции бурата внутри со щеточными приспособ-

соблениями, значительно ускоряющими процесс просеивания. Бураты вращаются со скоростью от 10 до 25 об/мин.

ОТДЕЛЕНИЕ МЕТАЛЛИЧЕСКИХ ПРИМЕСЕЙ. В измельчаемых и просеиваемых материалах могут оказаться металлические примеси. Для их удаления применяются электромагнитные сепараторы, устанавливаемые под спускным лотком во вращающемся металлическом барабане.

Трибоэлектрические явления при просеивании

Трибоэлектричество — явление возникновения электрических зарядов при трении. Такие явления происходят иногда при просеивании различных медикаментов, причем заряд, который возникает в просеянном порошке, может быть разного знака. Так, порошки из серы и свинца окиси, просеянные отдельно, заряжаются отрицательно, вместе — зарядами разного знака (сера — отрицательно, окись свинца — положительно) за счет степени трения между частицами. У порошка может возникать заряд, противоположный по знаку самому сити. Часть электрически-активных порошков при снятии заряда или его утечке могут образовывать прочные агрегаты. К таким веществам относятся окись цинка, пшеничный крахмал, сахар и др. Трибоэлектрические явления затрудняют процесс просеивания, поэтому необходимо предотвращать их возникновение. Лучше всего это делать, меняя материал сита или используя различные условия просеивания порошков.

ГЛАВА 5

ПЕРЕМЕШИВАНИЕ ЖИДКОСТЕЙ

Многие процессы, протекающие в фармацевтическом производстве, для их интенсификации нуждаются в перемешивании материалов. Так, например, перемешивание необходимо для ускорения растворения веществ, для поддержания скорости диффузионного процесса при извлечении действующих веществ из природных материалов, с целью интенсификации теплообмена при нагревании и охлаждении жидкостей, для достижения гомогенности среды и т. д. Выбор способа перемешивания и необходимой для этого аппаратуры зависит в первую очередь от агрегатного состояния перемешиваемых материалов. В связи с этим необходимо различать перемешивание в жидкой и твердой средах. В условиях фармацевтического производства перемешивание в твердой среде не является общетехнологической операцией, поэтому будет рассмотрено при приготовлении сборов и порошков. Перемешивание в жидких средах можно производить: 1) в трубопроводе; 2) в аппаратах с циркуляцией, осуществляемой насосом (циркуляционное перемешивание); 3) в аппаратах при помощи воздуха или сжатого газа (пневматическое перемешивание); 4) в аппаратах с механическими мешалками (механическое перемешивание); 5) с помощью ультразвука (акустическое перемешивание).

ПЕРЕМЕШИВАНИЕ В ТРУБОПРОВОДЕ

При перемешивании жидкостей в трубопроводе используется турбулентная диффузия, вызванная собственно турбулентностью потока. Турбулентным называется такой гидродинамический режим, при котором возникают вихри, хаотически перемешивающиеся в объеме движущейся жидкости. В турбулентном потоке из отдельных слоев переходят не только молекулы, но и элементарные частицы жидкости. Самым простым устройством является У-образное соединение двух труб, по каж-

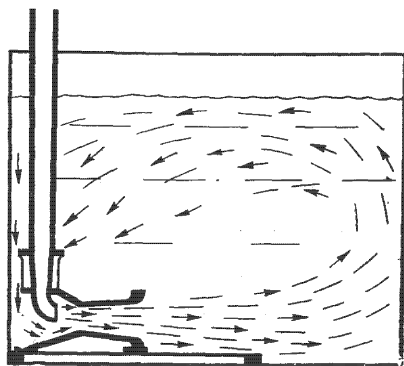
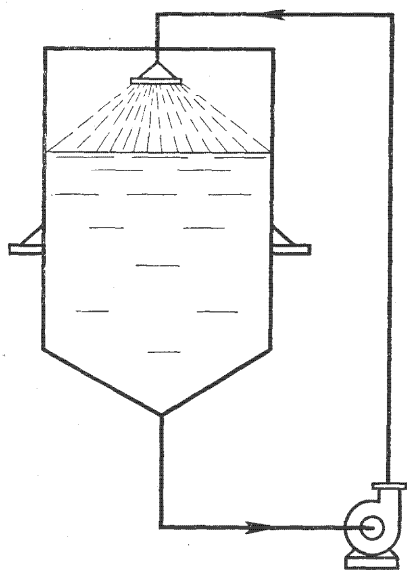
дой из которых течет жидкость, подлежащая смешению. Это устройство оправдывает себя в тех случаях, когда надо перемешать жидкости, взаимно хорошо смешивающиеся, когда в трубопроводе достаточно велика скорость потока и сам трубопровод имеет значительную длину, чтобы протекающие жидкости успели смешаться. Перемешивание в трубопроводе обычно совмещают с транспортировкой взаимно смешивающихся жидкостей по трубам.

ЦИРКУЛЯЦИОННОЕ ПЕРЕМЕШИВАНИЕ

Этот вид перемешивания осуществляется путем принудительной циркуляции жидкости, чтобы возникла турбулентность, способствующая массообмену. Самым простым приемом циркуляционного перемешивания является циркуляция в сосуде при простом перекачивании. На рис. 36 показана схема одного из таких устройств, в котором напорная труба насоса подает жидкость в аппарат через разбрызгивающую головку, находящуюся под уровнем жидкости. Этот способ применяют, например, при перемешивании жидкостей различной относительной плотности. Более тяжелая жидкость у дна резервуара засасывается насосом и разбрызгивается мелкими каплями на поверхности более легкой жидкости.

Циркуляционное перемешивание может осуществляться и с помощью сопла, которым снабжают выходное отверстие напорной трубы. При использовании погруженного сопла струя вытекающей из него жидкости примет форму конуса. Поток жидкости, вытекающей из сопла, толкает перед собой жидкость, находящуюся в этот момент перед соплом. На какой-то промежуток времени в пространстве, которое жидкость занимала, создается разрежение. Снижение давления немедленно вызывает подсасывание окружающей сопло покоящейся жидкости в эту часть пространства. И такой цикл повторяется непрерывно. Одновременно слои жидкости, окружающие струю, также приводятся в движение, а каждый слой жидкости, пришедший в движение, в свою очередь приводит в движение соседние слои жидкости.

Перемешивание при помощи сопла выгодно сочетать с нагреванием жидкости, находящейся в сосуде, прямой подачей пара. Одно из таких устройств показано на рис. 37. Пар входит через сопло в короткую



▲
Рис. 37. Перемешивание паром.

◀
Рис. 36. Схема циркуляционного перемешивания с помощью насоса.

расширяющуюся трубку, открытую с обеих сторон. Это устройство действует как инжектор. Выходящий пар просасывает жидкость через трубку и увлекает ее с собой в сосуд. Ударившись о противоположную стенку, поток поворачивает и перемешивает все содержимое сосуда.

ПНЕВМАТИЧЕСКОЕ ПЕРЕМЕШИВАНИЕ

Пневматическое перемешивание (барботирование) применяется в тех случаях, когда воздух (или какой-либо другой газ) является одним из веществ, вступающих в реакцию, или нужен для интенсификации химического или биологического процесса (например, для аэрации при изготовлении пенициллина). Этот способ перемешивания очень эффективен, но, очевидно, применим лишь в тех случаях, когда с жидкостями или веществами, в них растворенными или взвешенными, не происходит нежелательных побочных явлений (окисление, осмоление, улетучивание ценных веществ и др.). Воздушная мешалка представляет собой перфорированную кольцевую трубку или решетку, установленную в горизонтальном положении. Трубку или решетку обычно помещают у дна и покрывают ею или всю поверхность дна, или только часть его соответственно цели перемешивания. Для глубоких сосудов барботер представляет вертикальную трубку с подачей воздуха через отверстия в ее стенках или через коническую перфорированную насадку на нижнем конусе трубки. Воздух (или газ) для барботирования подается под давлением, достаточным для создания необходимого скоростного напора и преодоления гидростатического сопротивления столба перемешиваемой жидкости.

МЕХАНИЧЕСКОЕ ПЕРЕМЕШИВАНИЕ

Основной деталью любой мешалки является одна или несколько различающихся по форме лопастей, закрепленных на вращающемся валу. Вал приводится в движение при помощи обычной зубчатой передачи, чаще всего непосредственно от электродвигателя. В зависимости от формы и устройства лопастей различают мешалки: лопастные, пропеллерные, турбинные. По числу оборотов мешалки делятся на тихоходные и быстроходные. У тихоходных мешалок скорость вращения не превышает 1 об/с.

В зависимости от того, какой поток образуют мешалки в сосуде, различают мешалки, создающие радиальное, аксиальное (осевое), тангенциальное и смешанное течение. На практике в большинстве случаев имеет место смешанное течение жидкости, которое является сложением 2—3 основных видов движения. Мешалки могут быть стационарными и переносными. В первом случае они смонтированы в емкости, составляя с ней неразрывное целое.

Лопастные мешалки

Лопастные мешалки являются наиболее старым типом перемешивающих механизмов. По своему устройству они наиболее простые, вследствие чего широко распространены.

Мешалки с вертикальными лопатками. Конструкция такой мешалки показана на рис. 38. Лопатки у мешалки прямоугольного сечения и расположены перпендикулярно к оси вала. Оказывая своей плоской частью давление на жидкость, лопатки заставляют ее вращаться в направлении вращения мешалки (тангенциальный поток). При этом за лопаткой возникает разрежение, вызывающее подсасывание жидкости из окружающей среды. В результате подсасывания и обтекания частей жидкости через кромки лопаток создаются необходимые турбулентные

вихри по контуру лопаток. Однако перемешивание в вертикальном направлении ничтожно; его можно улучшить, если мешалки будут иметь 2—3 пары лопаток. В этом случае перемешивание жидкостей происходит в 2—3 горизонтальных плоскостях. Этого же можно достигнуть, если тангенциальное течение в сосуде изменить на радиальное, при котором жидкость будет течь от мешалки перпендикулярно к оси ее вращения. Это преобразование осуществляется путем увеличения числа оборотов мешалки.

С целью уменьшения образования вокруг вала воронки и предупреждения выброса жидкости через край аппарата скорость вращения ограничивается 80 об/с.

Мешалки с наклонными лопатками. Такие мешалки позволяют перемешивание в горизонтальных плоскостях совместить с перемешиванием в вертикальном направлении. Направление вертикальных токов жидкости зависит от того, под каким углом установлены лопатки. Если они поставлены под острым углом ($< 90^\circ$), т. е. верхний край лопатки будет идти вперед, то жидкость отбрасывается вниз. В том случае, если лопатки будут поставлены под тупым углом ($> 90^\circ$), т. е. вперед идет нижний край, жидкость отбрасывается вверх. Наконец, путем установки лопаток под разными углами можно создать перекрестные токи и тем самым обеспечить хорошее перемешивание жидкости во всех направлениях.

Рамные мешалки (рис. 39). Имеют то же назначение: обеспечить перемешивание жидкости во всех ее слоях.

Якорные мешалки. Устанавливаются в тех случаях, когда дно котла является сферическим. Такие мешалки (рис. 40) придают выпарительным чашам. Скорость вращения до 80 об/мин.

Планетарные мешалки. Производят перемешивание как в горизонтальном, так и в вертикальном направлениях (рис. 41). Состоят из центральной мешалки и боковых мешалок, связанных с главной мешалкой системой зубчатых передач. Боковые мешалки имеют двойное вращение: общее с центральной мешалкой и частное вокруг своей оси. Лопатки боковых мешалок находятся в других плоскостях, чем у главной мешалки. Планетарная мешалка вращается медленно, тем не менее она весьма эффективна благодаря большому объему жидкости, захватываемой мешалками. Планетарные мешалки пригодны для перемешивания масел и суспензий, а также для изготовления эмульсий, которые легко образуются из их компонентов.

Пропеллерные мешалки

У пропеллерных мешалок лопатки имеют постепенно меняющийся наклон по длине радиуса, причем этот наклон изменяется почти от 0° у вала до 90° на конце лопатки. В связи с этим различные участки лопатки будут отражать частицы жидкости под разными углами. В результате возникают встречные токи, способствующие лучшему перемешиванию. Перемешивание пропеллерными мешалками происходит под действием движения жидкости, возникающего в результате сложения двух потоков: 1) аксиального, обусловленного напором пропеллера (основного) и 2) спирального вихревого потока всего содержимого, вызванного разными скоростями слоев жидкости на различном расстоянии от мешалки.

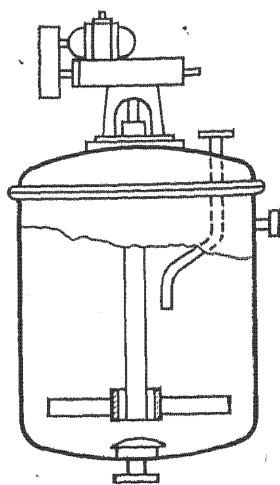
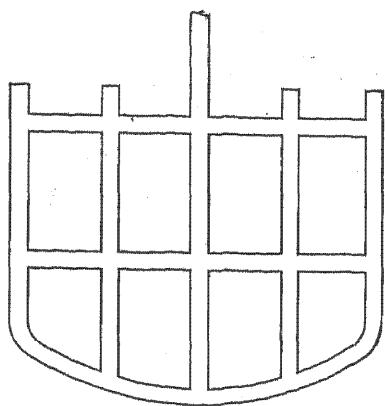


Рис. 38. Мешалка с вертикальными лопатками.



▲ Рис. 39. Рамная мешалка.

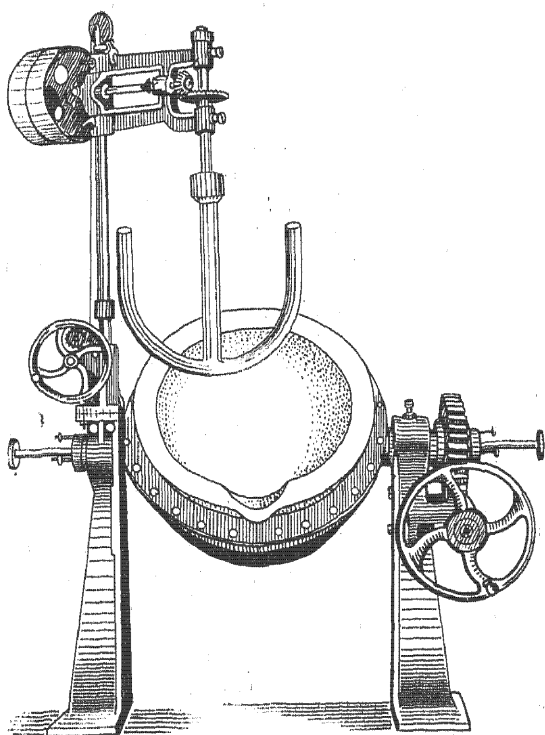


Рис. 40. Якорная мешалка.

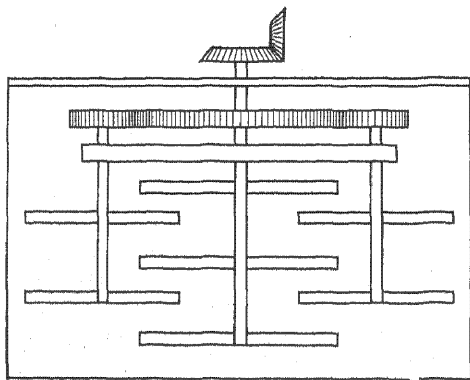


Рис. 41. Планетарная мешалка.

Одним из преимуществ пропеллерных мешалок является большая скорость их вращения (в подвижных жидкостях 400—1750 об/мин, в вязких или содержащих взвеси 150—500 об/мин). Они работают без передаточных механизмов, на полных оборотах электродвигателя, что обеспечивает значительное сокращение потерь механической энергии. При больших скоростях вращения постепенно начинает преобладать круговое движение всего содержимого аппарата над аксиальным движением и вокруг вала возникает воронка. Поэтому в аппаратах часто устанавливают отражательные перегородки, которые препятствуют возникновению воронки, но способствуют появлению местных вихрей, увеличивающих общую турбулентность. Воронку можно устранить также, если вал мешалки установить немного эксцентрично или наклонно (10—20° к оси сосуда). Если столб жидкости значительной высоты, то рекомендуется устанавливать мешалки с двумя пропеллерами с лопатками

разного направления. Создающиеся в этом случае встречные потоки обеспечивают хорошее смешивание жидкости.

Типы пропеллерных мешалок весьма разнообразны. К тому же они очень компактны и недороги. Среди них широкое применение нашли переносные мешалки. Интенсивность действия пропеллерных мешалок резко изменяется в зависимости от формы сосуда. Их следует использовать в сосудах с выпуклым дном; в прямоугольных баках или емкостях с плоским (а тем более вогнутым) дном они не применяются.

Турбинные мешалки

Турбинные мешалки состоят из одного или нескольких центробежных колес (турбинок), укрепленных на вертикальном валу и снабженных большим числом лопаток — от 6 до 16 и более. Лопатки турбинок могут быть плоскими (прямые или наклонные) или изогнутыми по кривой, как в пропеллерных мешалках. Выбор турбины зависит от характера перемешиваемой жидкости. Так, при перемешивании подвижных жидкостей применяют турбины с прямыми лопатками (рис. 42, а), а при более вязких жидкостях и содержащих взвесь твердых частичек более целесообразны турбины с наклонными (рис. 42, б) или криволинейными (рис. 42, в) лопатками. Скорость турбинных мешалок находится обычно в пределах 120—180 об/мин. Турбинные мешалки пригодны для интенсивного перемешивания и диспергирования жидкостей, перемешивания суспензий с большими размерами твердых частиц и взмучивания осадков.

Основными факторами, характеризующими работу всех типов мешалок, являются потребная мощность и эффективность перемешивания.

Эффективность перемешивания для всех типов мешалок характеризуется степенью однородности перемешиваемого объема жидкости во всех его частях.

Практически эффективность перемешивания проверяется путем одновременного отбора проб в точках, расположенных на различных высотах и радиусах, и определения средней концентрации распределенного вещества как средней из всех взятых проб (в случае растворения или диспергирования твердого или жидкого вещества в жидкой среде).

Акустическое перемешивание

Для получения акустических колебаний используются электромагнитные излучатели, а также гидродинамические устройства, действующие по принципу жидкостных сирен.

Необходимо отметить, что, кроме простого транспортирования жидкостей в емкости, ультразвук значительно ускоряет растворение трудно-растворимых веществ как за счет образования быстрых омывающих по-

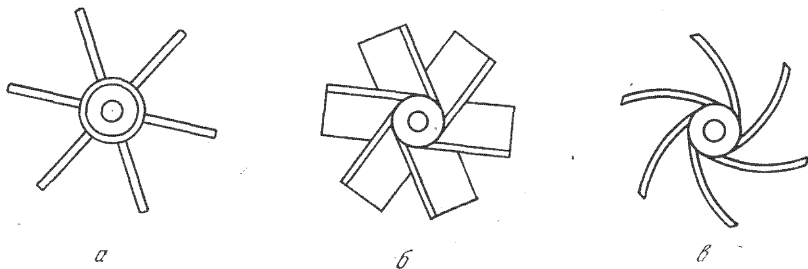


Рис. 42. Виды турбинных мешалок. Объяснение в тексте.

токов вокруг частиц, так и дробящего действия. Из-за явления кавитации акустическое перемешивание непригодно для химически нестойких лекарственных веществ.

ГЛАВА 6

РАЗДЕЛЕНИЕ ТВЕРДЫХ И ЖИДКИХ ТЕЛ

В процессе приготовления извлечений, растворов, сиропов и других препаратов приходится иметь дело со смесями, состоящими из жидкости и твердого тела. Это твердое тело по своим свойствам носит самый разнообразный характер. Так, оно может быть взвешено в виде мельчайших частиц, может представлять собой осадок из частиц крупнозернистого строения, объемистый осадок слизистого характера и т. д. В этих смесях может быть различным количественное отношение между жидкостью и твердым телом. Если твердая фаза количественно преобладает над жидкой, они отделяются друг от друга при помощи прессования. В тех же случаях, когда имеют дело с жидкими неоднородными системами, в которых твердое тело является взвешенной фазой (грубые и тонкие суспензии), применяются методы разделения, основанные на принципе отстаивания, фильтрации или центрифугирования.

Прессование

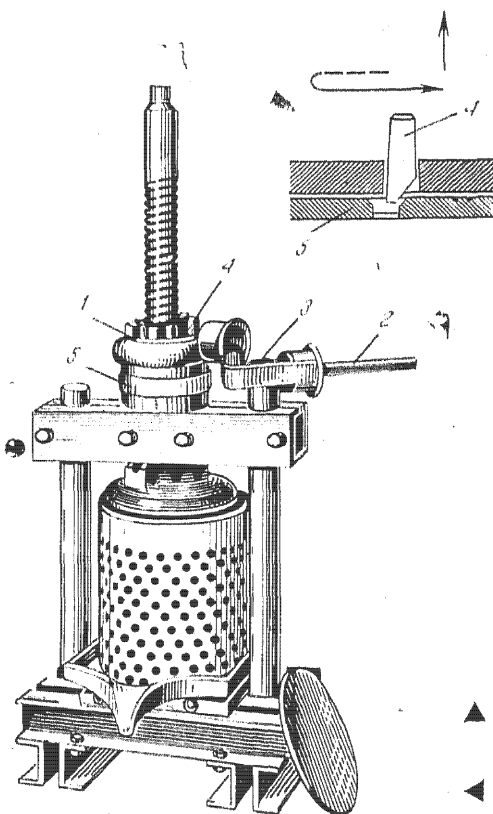
Прессование как метод отделения жидкости от твердого тела применяется в тех случаях, когда твердая фаза не только количественно превалирует над жидкой, но и прочно удерживает ее. Это имеет место при производстве извлечения, когда после сливания вытяжки в растительной массе остается еще много экстрагента и его приходится удалять, применяя усилие в виде давления на растительную массу. Для этой цели используются прессы, которые могут быть винтовыми и гидравлическими.

Винтовые прессы

Дифференциальный винтовой пресс (рис. 43) приводится в движение вручную, но давление в нем может быть развито до 100 ат. Достигается это тем, что прессу придают специальное дифференциальное устройство (головка) 1. При повороте неравноплечного рычага 2 в одну сторону (вокруг точки опоры 3) клинья 4 упираются в отверстия нижележащего диска 5, в результате чего винт пресса несколько опускается вниз. Обратное движение рычага будет холостым, поскольку клинья поднимаются и выходят из отверстий нижнего диска. При новом движении рычага клинья опять падают в отверстия нижнего диска и винт пресса делает очередной поворот. При последующих движениях рычага винт будет опускаться все ниже, развивая сильное давление на растительную массу при затрате значительно меньших усилий, чем на обычном винтовом прессе. Для подъема винта необходимо переставить клинья так, чтобы их углы были направлены в противоположную сторону.

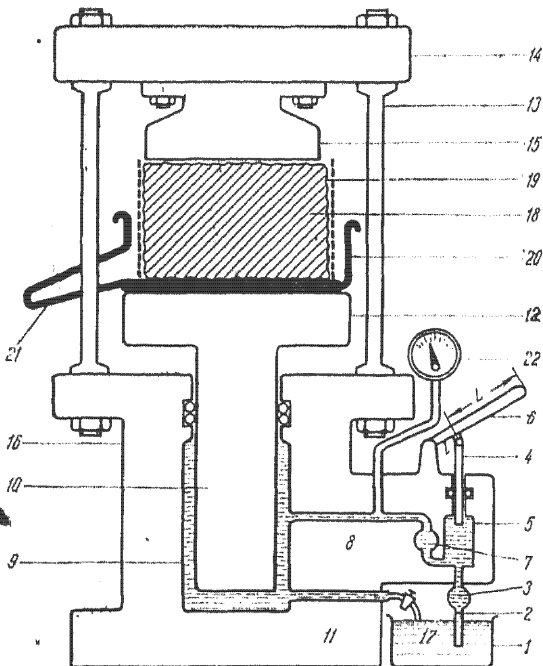
Гидравлические прессы

Для более высоких давлений, выражающихся в сотнях атмосфер, применяются гидравлические прессы. Схема устройства такого пресса приведена на рис. 44. В цилиндре пресса 9 находится поршень (плунжер) 10, несущий на верхнем своем конце опорную плиту 12, на кото-



▲ Рис. 44. Гидравлический пресс. Объяснение в тексте.

◀ Рис. 43. Дифференциальный пресс. Объяснение в тексте.



рую помещается отжимаемый материал. При прессовании плунжер с плитой поднимают настолько, чтобы материал оказался прижатым к неподвижному упору 15 с траверзой 14. Корпус пресса 16 и траверза соединены при помощи колонн 13. От цилиндра пресса отходит гидравлическая труба 8, соединяющая его с цилиндром насоса. От цилиндра пресса идет еще одна спусковая труба 11 к баку 1, в котором находится жидкость для пресса. Насос состоит из цилиндра 5, плунжера 4 и рукоятки 6. При поднятии рукоятки и вместе с ней плунжера в цилиндре насоса создается разреженное пространство. Жидкость, находящаяся в баке 1 и во всасывающей трубе 2, под давлением атмосферного воздуха поднимает всасывающий клапан 3 и заполняет цилиндр насоса. При опускании рукоятки под давлением жидкости клапан 3 садится на место, но одновременно поднимается нагнетательный клапан 7. При этом жидкость из цилиндра поршня переходит в цилиндр пресса, поднимая на некоторую высоту плунжер 10. Работая рукояткой 6, в цилиндр пресса можно накачать такое количество жидкости, что плунжер с материалом на плите поднимается до упора и начинается прессование. Прессуемый материал 18 помещают в перфорированный цилиндр 19, а последний — на поднос 20 со сливным желобом 21. По окончании прессования открывают запорный вентиль 17 и спускают жидкость в бак 1. При этом плунжер пресса вследствие своей массы опускается вниз. Гидравлические прессы снабжены предохранительными клапанами, а для наблюдения за давлением на них установлены манометры (22). На манометрах имеется красная черта, показывающая максимальное давление, которое разрешается держать в цилиндре пресса.

Для выигрыша в силе плунжер насоса делают значительно меньшего диаметра, чем плунжер пресса. Так как пространства в цилиндрах прес-

са и насоса во время движения плунжера насоса вниз сообщаются между собой, то, согласно закону Паскаля (а гидравлический пресс является одним из практических приложений этого закона), давление в них одинаковое. Поэтому силы, действующие на плунжер прессы (P в кг) и плунжер насоса (p в кг), прямо пропорциональны площади их сечения (S, s) или квадратам их диаметра (D, d в м).

$$P:p = S:s = \frac{\pi D^2}{4} : \frac{\pi d^2}{4} = D^2:d^2,$$

отсюда:

$$P = p \frac{D^2}{d^2}.$$

Следовательно, выигрыш в силе равен отношению квадратов диаметров плунжера прессы и плунжера насоса. Если плунжер насоса приводится в движение вручную, то для большего выигрыша в силе применяется рычаг. В этом случае выигрыш в силе пропорционален еще отношению плеч рычага:

$$P = p \frac{D^2 L}{d^2 l},$$

где L — длина большего плеча в м; l — длина меньшего плеча в м.

Поскольку потери на трении в гидравлических прессах составляют 10—15% от совершаемой работы, то фактическое нажимное усилие составляет:

$$P = (0,85 \div 0,9) p \frac{D^2 L}{d^2 l}.$$

Из этого уравнения можно также определить величину силы P , необходимую для достижения заданного давления P на прессуемое сырье.

В больших гидравлических прессах поршень приводится в действие электродвигателем. В качестве жидкостей для заполнения прессы применяют воду или минеральные масла. Для того чтобы металлические части прессы не ржавели, воду разбавляют эмульсией, приготовленной из минерального масла и зеленого мыла.

Отжимаемое растительное сырье представляет собой массу, пронизанную мелкими воздушными прослойками и капиллярами, по которым при прессовании вытекает удержанный сырьем экстрагент. Зависимость между отдельными факторами, влияющими на скорость вытекания экстрагента при прессовании, определяется уравнением Пуазейля:

$$V = \frac{\pi r^4 P}{8 \eta l},$$

где V — скорость вытекания сока в м³/с; p — давление в Н/м²; r — средний радиус капилляров в сырье в м; l — средняя длина капилляров в м; η — абсолютная вязкость жидкости в Н/(с · м²).

Из уравнения следует, что скорость выделения отжимаемой жидкостью пропорциональна давлению. Однако чрезмерно резкое повышение давления приводит к сжатию («запрессованию») сырья и уменьшению просветов капилляров и ходов, по которым вытекает экстрагент, вследствие чего скорость отжатия жидкости уменьшается. Поэтому давление (на любом прессе) необходимо повышать медленно, по мере вытекания жидкости. Легко регулировать давление на гидравлических прессах, имеющих манометры. Неправильный режим прессования приводит также к быстрому износу и разрыву салфеток, в связи с чем отжимаемая жидкость получается мутной. Поскольку скорость выделения отжимаемой жидкости обратно пропорциональна длине капилляров, т. е. длине

пути, то загрузочную корзину (цилиндр) не следует делать слишком высокой. Также нужно учитывать, что с уменьшением вязкости жидкости увеличивается скорость ее выделения.

Отстаивание

Отстаивание является простейшим методом отделения жидкости от взвешенных в ней твердых частиц. Заключается оно в том, что смесь жидкости и твердых частиц наливают в высокие сосуды и оставляют в покое. При этом вследствие разности относительной плотности твердые частицы постепенно оседают на дно, а жидкость становится прозрачной. Процесс этот медленный, но тем не менее его широко применяют для осветления вытяжек при производстве настоек и других извлечений.

Оседание взвешенных частиц в жидкой среде подчиняется уравнению Стокса:

$$V_m = \frac{d^2 (\gamma_m - \gamma_{ж}) g}{18\eta},$$

где V_m — скорость оседания твердых частиц в м/с; d — диаметр взвешенных частиц в м; γ_m — плотность твердых частиц в кг/м³; $\gamma_{ж}$ — удельный вес жидкой среды в кг/м³; g — ускорение силы тяжести, равное 9,81 м/с, η — абсолютная вязкость жидкой среды в Н/(с·м).

Приведенное уравнение позволяет судить о влиянии лишь основных физических параметров на скорость осаждения. Оно не учитывает влияния коагуляции, флокуляции, поверхностных явлений, а также влияния изменения концентрации твердой фазы в процессе ее осаждения, стенок отстойника и других факторов. К тому же применимость закона Стокса ограничена нижним пределом размера частиц, когда их дисперсность достигает коллоидных частиц, подверженных броуновскому движению. Верхний предел применимости этого закона зависит как от размеров и плотности частиц, так и от физических свойств среды, в которой они осаждаются. Размеры взвешенных твердых частичек неодинаковы. Поэтому, как следует из уравнения, в первую очередь оседают более крупные частицы, а затем более мелкие. В связи с указанным процесс разделения фаз сильно удлиняется.

Сроки отстаивания можно сократить, если укрупнить размер частиц, что в ряде случаев вполне удастся. Отстаивание проводят в соответствии с требованиями ГФХ при температуры не выше 8°C, которая способствует лучшему выделению примесей (т. е. ухудшает их растворимость) и препятствует активному развитию микрофлоры в водных жидкостях. Скорость оседания частиц зависит также от того пути, который они должны пройти, т. е. от высоты сосуда, где проводится отстаивание.

Сосуды, в которых проводится отстаивание, называются отстойниками, или седиментаторами. Это металлические (большей частью из алюминия) цилиндрической формы сосуды разной емкости с одним краном, расположенным на некоторой высоте от днища, или с несколькими кранами, находящимися на разных уровнях отстойника. В отстойниках первого типа осветленная вытяжка или раствор сливается после полного завершения процесса отстаивания с помощью крана или сифона. Отстойники второго типа дают возможность декантировать жидкость частями по мере ее осветления. При стекании слоев жидкости, лежащих близко к осадку, возможно некоторое взмучивание. По этой причине полное разделение фаз невозможно. Потери жидкости тем меньше, чем уже поперечник отстойника.

Метод разделения твердой и жидкой фаз путем фильтрования основан на действии пористых перегородок, пропускающих жидкость и задерживающих твердые частицы. Фильтрующая перегородка выбирается в зависимости от величины твердых частиц и свойств пропускаемой жидкости, которая не должна разрушать применяемые для фильтрования материалы. В фармацевтическом производстве в качестве фильтрующих материалов используются фильтровальная бумага, вата, ткани (марля, фланель, бязь, сукно, специальная фильтровальная ткань — бельтинг), асбест, стеклянные и керамические пористые плитки, густые металлические сетки.

Мерой, задерживающей способности фильтра, является степень осветления жидкости. Часто первые порции фильтрата получаются мутными и только через некоторое время он становится прозрачным. Это зависит от того, что фильтрующая перегородка вначале пропускает некоторое количество частиц, диаметр которых меньше диаметра пор фильтра. По мере фильтрования поры начинают забиваться частичками, на фильтрующей поверхности образуется слой вещества, который уплотняет фильтр, уменьшая первоначальный размер пор. В конечном счете создается новый фильтрующий слой, лежащий на фильтрующем материале, как на опоре. Считают, что фильтрующая способность в этом случае больше зависит от характера образовавшегося осадка, чем от лежащего под ним фильтрующего материала.

Пористая перегородка представляет для фильтрующей жидкости некоторое сопротивление, увеличивающееся по мере нарастания и уплотнения осадка. Для преодоления этого сопротивления требуется определенное усилие, достигаемое созданием разности давления до и после фильтрующей перегородки. Разность давления является движущей силой фильтрации, заставляющей жидкость проходить через поры осадка.

Если допустить, что движение жидкости в порах фильтрата является ламинарным и что жидкость проходит через большое число круглых капилляров одинакового сечения и длины, то зависимость между отдельными факторами, влияющими на процесс фильтрования, может быть выражена уравнением Пуазейля:

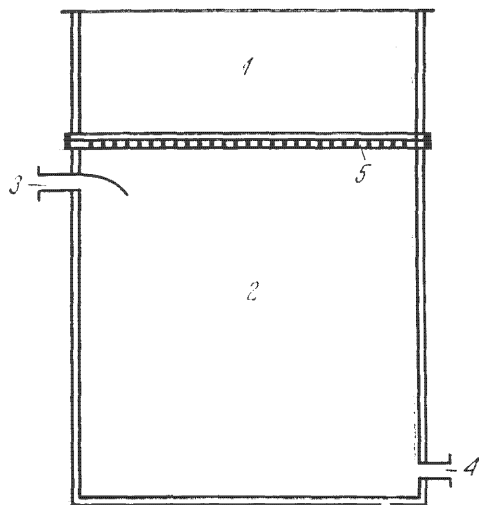
$$Q = \frac{Fz\pi r^4 P\tau}{8\eta l},$$

где Q — объем вытекающей жидкости в м^3 ; F — поверхность фильтра в м^2 ; z — число капилляров на 1 м^2 ; r — средний радиус капилляров в м; P — разность давлений по обе стороны фильтрующей перегородки в Н/м^2 ; τ — время фильтрования в с; η — абсолютная вязкость фильтрата в $\text{Н/(с}\cdot\text{м}^2)$; l — средняя длина капилляров в м.

Из уравнения Пуазейля легко вывести скорость фильтрования. Знаменатель правой части уравнения выражает сопротивление, оказываемое фильтром прохождению жидкости, которое является суммой сопротивления осадка и фильтрующего материала. Обычно сопротивление последнего невелико по сравнению с сопротивлением осадка и им можно пренебречь. Таким образом, скорость фильтрования (количество фильтрата на единицу площади в секунду) прямо пропорциональна разности давления и обратно пропорциональна сопротивлению осадка.

Практически необходимая разность давлений достигается: 1) увеличением столба фильтруемой жидкости; 2) добавочным внешним усилием в виде повышенного давления со стороны подачи фильтруемой жидкости; 3) созданием разрежения со стороны фильтра, обращенной к фильтрату.

Рис. 45. Нутч-фильтр. Объяснение в тексте.



Фильтры, работающие за счет гидростатического давления столба фильтруемой жидкости

К фильтрам, работающим за счет столба фильтруемой жидкости, относятся фильтры-мешки и отстойники. Последние имеют решетчатое ложное дно, на которое кладут фильтрующую ткань. Профильтрованная жидкость выводится из нижней части отстойника через придонный штуцер.

Вакуум-фильтры

Нутч-фильтры представляют собой керамические, металлические или пластмассовые толстостенные цилиндры (рис. 45), разделенные дырчатой перегородкой 5 на две части: верхняя половина (1) наполняется фильтруемой жидкостью, в нижней (2) скапливается фильтрат. Для создания необходимого разрежения в приемнике имеется патрубок 3 для присоединения к вакуум-линии. Внизу приемника находится кран 4, через который выводят фильтрат. Фильтрующим материалом в нутч-фильтрах обычно служит ткань, укладываемая на дырчатую перегородку во влажном состоянии. Нутч-фильтры удобны в тех случаях, когда необходимо получить осадки, свободные от примесей, так как они могут быть очень легко отмыты. Жидкости со слизистыми осадками через нутч-фильтры проходят очень плохо. Также не следует фильтровать эфирные и спиртовые извлечения и растворы, поскольку эфир и спирт при большом разрежении быстро испаряются и пары их будут отсасываться насосом и выбрасываться в воздух.

Фильтры, работающие под давлением

Друк-фильтры (рис. 46) представляют собой нутчи, верхняя половина которых закрыта, в связи с чем в ней можно создать давление, необходимое для ускорения фильтрации. Нижняя часть друк-фильтра негерметична. Нужно давление создается при помощи сжатого воздуха. Друк-фильтры можно применять в тех случаях, когда оперируют со спиртовыми, эфирными и другими органическими растворителями, имеющими низкую температуру кипения. Через друк-фильтр можно фильтровать вязкие жидкости.

Фильтр-прессы — аппараты с большой фильтрующей поверхностью, обладающие вследствие этого высокой производительностью. Фильтр-прессы дают возможность получать не только хорошо осветленную жидкость, но и промытые осадки. Фильтр-прессы состоят из ряда попеременно чередующихся пустотелых чугунных рам и сплошных с обеих сторон рифленых плит с желобами (рис. 47). Размер рам

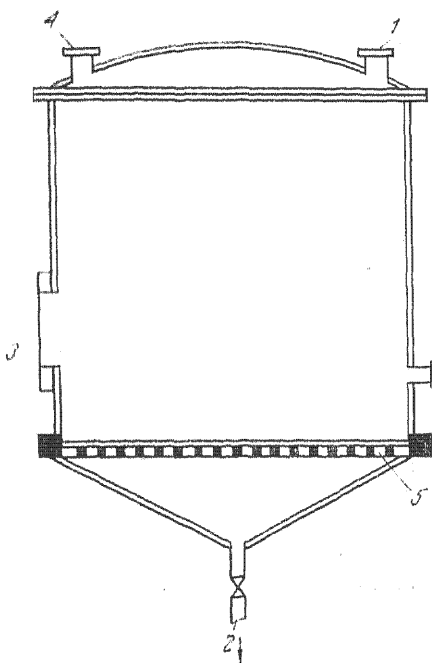


Рис. 46. Друк-фильтр.

1 — патрубок для подачи сжатого воздуха;
2 — патрубок для выпуска фильтрата; 3 — лаз;
4 — патрубок для подачи жидкости; 5 — филь-
трующая перегородка.

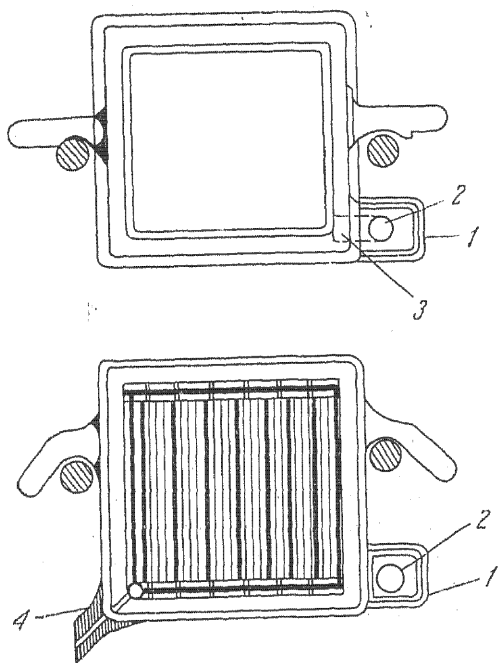


Рис. 47. Рама (вверху) и плита (внизу) фильтр-пресса.

1 — приливы; 2 — отверстия канала; 3 — проход
в полость рамы; 4 — сливная труба из полостей
трубы.

и плит от 800×800 до 1000×1000 мм. Рамы и плиты снабжены сбоку ручками, опираясь на которые они висят на двух направляющих стержнях станины. Рамы и плиты плотно придвигаются друг к другу и последнюю плиту, так называемую подвижную головку фильтр-пресса, с силой прижимают упорным винтом с маховичком и рычагами. Фильтр-прессы новейших конструкций оборудованы гидравлическим зажимом. Плиты перед зажатием покрывают с обеих сторон салфетками из фильтрующей ткани (бельтинг). Таким образом внутри рамы получается полость, отгороженная от желобоватых плит салфетками. Плита же образует как бы дно, разделяющее две соседние плоскости.

В стенках плит и рам имеются сквозные отверстия; при сборе рам и плит в одну систему из этих отверстий образуются сплошные каналы. Каждый канал имеет свое назначение. По одному из каналов (нижнему) в фильтр-пресс поступает фильтруемая жидкость. Этот канал через щели сообщается с полостями рам. Следовательно, фильтруемая жидкость попадает в рамную полость и благодаря тому, что она подается под давлением, фильтруется через зажатые салфетки. Осадок остается в рамной полости, а фильтрат поступает в просвет между салфетками и плитой. Здесь он по желобам стекает вниз и через трубку с краем попадает в общий приемный желоб. Осадок постепенно заполняет все рамы, уплотняется и начинает создавать все более возрастающее сопротивление проходу жидкости. Наконец, насос, подающий жидкость в фильтр-пресс, перестает преодолевать сопротивление осадка и из крана прекращается истечение фильтра; краны выключаются поочередно. Когда фильтрование закончено и требуется промывка осадка, скопившегося в рамной полости, в другой канал (верхний) выпускают промывную жидкость. Этот канал сообщается с просветами между сал-

феткой и плитой через щели, имеющиеся в плитах (через одну). Поскольку и промывная жидкость подается под давлением, она проходит через салфетку в рамную полость, промывает осадок и стекает по желобам противоположной плиты, откуда через кран выводится в приемный желоб.

При промывке краны открыты через одни. В случае необходимости перед выгрузкой осадка в фильтр-пресс создается сжатый воздух для выдавливания жидкости, оставшейся в каналах фильтра, в капиллярах осадка.

Имеются фильтр-прессы, в которых всего один общий канал, используемый вначале для подачи фильтруемой жидкости, а затем для выпуска промывной жидкости. Иначе говоря, промывка производится по ходу движения фильтруемой жидкости. Бывают фильтр-прессы, в которых оба канала (фильтруемой жидкости и для промывки) проходят через верхние стенки рам и плит.

Рамы и плиты в соответствии с химическими свойствами фильтруемой жидкости делают чугунными, стальными или деревянными. Число рам подбирают, исходя из заданной производительности и количества осадка, в пределах от 10 до 60 шт. Фильтрация производится под значительным давлением, иногда до 12 ат. Фильтруемая жидкость и вода для промывки подаются от насоса в штуцер на неподвижной головке фильтр-пресса, откуда попадают дальше в канал.

Центрифугирование

Центрифугирование по существу представляет собой процесс отстаивания или фильтрования в поле центробежных сил. Развиваемые при центрифугировании центробежные силы оказывают на разделяемую систему гораздо большее воздействие, чем силы тяжести и давления. Поэтому центрифугирование является гораздо более эффективным процессом.

Величину центробежной силы C , действующую на вращающееся тело с массой M , можно определить следующим образом:

$$C = \frac{Mv^2}{r} = \frac{Gv^2}{gr},$$

где v — окружная скорость вращения в м/с; G — масса вращающегося тела в кг; r — радиус вращения в м; g — ускорение силы тяжести (9,81 м/с²).

Подставив в это выражение значение окружной скорости

$$v = \frac{2\pi rn}{60},$$

где n — число оборотов в минуту, получим другое выражение центробежной силы:

$$C = \frac{G}{gr} \left(\frac{2\pi rn}{60} \right)^2 = \frac{G\pi^2 rn^2}{g \cdot 900}$$

или, заменив на d (диаметр) и сократив π^2 и g ,

$$C = \frac{G\pi^2 dn^2}{g \cdot 1800} \approx \frac{Gdn^2}{1800}.$$

Таким образом, центробежная сила прямо пропорциональна как диаметру, так и числу оборотов барабана, но ее увеличение легче достигается повышением числа оборотов (в квадрате), чем увеличением диаметра барабана. Число оборотов центрифуги имеет огромное значение. При

малой скорости будет недостаточна центробежная сила и центрифуга не выполнит своего назначения. При слишком большой скорости вращения стенки барабана могут не выдержать разрывающих усилий и произойдет авария. При эксплуатации центрифуг нужно иметь в виду, что в начальной стадии, когда барабан развивает вращение, осадок неравномерно распределяется по поверхности барабана. В результате барабан начинает «бить», что крайне вредно отражается на прочности станины. Для смягчения толчков и ударов центрифугам придают резиновые амортизаторы. По этим же соображениям на центрифугах устанавливают тормоз, позволяющий после выключения электромотора плавно и сравнительно быстро остановить барабан. Также важно, чтобы при изготовлении центрифуги барабан был тщательно сбалансирован (центр тяжести барабана и вала должен совпадать с осью вращения).

В работе центрифуги различают: 1) период пуска и разгона до полного числа оборотов; 2) период вращения с постоянной скоростью; 3) период выключения электромотора, замедления и остановки центрифуги. Пусковой период для двигателя представляет наибольшую трудность, поскольку ему приходится преодолевать инерцию барабана, инерцию находящейся в нем жидкости и трение барабана о воздух. В связи с этим мощность центрифуги всегда рассчитывают на пусковой период. Рабочая мощность обычно в 2—3 раза меньше пусковой.

Отстойное центрифугирование

Подобно отстаиванию, разделение фаз производится здесь без фильтрующих материалов. Благодаря большой центробежной силе твердые частицы отбрасываются к стенке, а жидкость ближе к центру становится прозрачной и выводится из барабана (рис. 48). Центрифугу останавливают тогда, когда слой осадка станет таким толстым, что дойдет до сифона и жидкость начнет вытекать мутной.

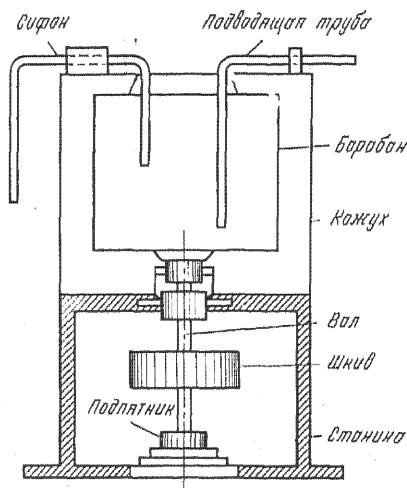


Рис. 48. Отстойная центрифуга.

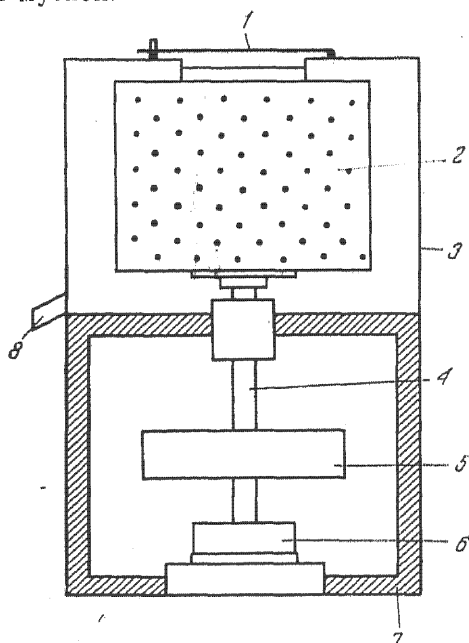


Рис. 49. Фильтрующая центрифуга.

1 — крышка; 2 — перфорированный барабан; 3 — кожух; 4 — вал; 5 — шкив; 6 — подшипник; 7 — станина; 8 — желоб.

Возможна и другая конструкция отстойной центрифуги, в которой осветленная жидкость переливается через верх барабана в пространство между кожухом и барабаном и выводится затем через патрубок. Жидкость, подлежащая центрифугированию, поступает через трубу. После накопления осадка на внутренних стенках барабана его останавливают и осадок спускают в трубу, подняв для этого запорный конус. Отстойные центрифуги применяют в тех случаях, когда взвешенные частицы плохо фильтруются или же настолько малы, что не удерживаются фильтрующей тканью. Скорость вращения небольших центрифуг 1000—1200 об/мин.

К отстойным относятся также суперцентрифуги, вращающиеся со скоростью свыше 5000 об/мин. Среди них различают жидкостные сепараторы с барабанами небольшой высоты, работающие при числе оборотов до 10 000 в минуту, и трубчатые суперцентрифуги с трубчатым барабаном, работающим при 15 000—25 000 об/мин. Примером жидкостных сепараторов могут служить молочные сепараторы. Трубчатые суперцентрифуги нашли широкое применение для разделения (разрушения) эмульсий, а также для осветления тонких суспензий.

Центробежная фильтрация

В отличие от фильтрации, когда каждая частица жидкости движется под давлением смежной частицы, при центробежной фильтрации движение каждой частицы независимо и находится под влиянием центробежной силы.

Центробежная фильтрация проводится в фильтрующих центрифугах (рис. 49), которые состоят из вращающихся на вертикальном валу дырчатых цилиндрических барабанов, внутренняя поверхность которых покрыта тканью. Барабан снаружи окружен прочным кожухом. Фильтрат, прошедший из барабана в кожух, по желобу выводится наружу. Внешним признаком окончания процесса служит исчезновение струйки жидкости из желоба. Для максимального обезвоживания осадка центрифугу вращают еще некоторое время на полном числе оборотов, а затем останавливают. После этого барабан очищают от осадка, фильтрующую ткань промывают и цикл повторяют. В фармацевтическом производстве удобны небольшие центрифуги, например с $D:H=400:260$ мм и 1200 об/мин. Число оборотов барабана центрифуг уменьшают с увеличением диаметра барабана.

Осветление вытяжек. Адсорбенты

Во всех случаях, когда взвесь по своему характеру приближается к коллоидной мути, необходимо принять меры для укрупнения частиц. Чаще всего устойчивые мути в вытяжках разрушаются при помощи адсорбентов, на поверхности частиц которых происходит скопление коллоидно-взвешенных частиц.

В качестве адсорбентов в фармацевтической практике находят применение активированный уголь, глинистые минералы, тальк, фильтровальная бумага и др.

В ряде случаев осветление вытяжки может быть достигнуто кипячением ее в течение некоторого времени. При этом происходит свертывание белковых и слизистых веществ, хлопья которых к тому же обладают и адсорбционной способностью. Кипячение как осветляющий способ широко применяется, например, при очистке вытяжек солодкового корня. В тех же случаях, когда вытяжки богаты белковыми, слизистыми и пектиновыми веществами, осветление можно провести путем добавления 96% спирта.

Эффективным оказалось освещение с помощью ультразвука, впервые примененное в области виноделия.

ГЛАВА 7

ТЕПЛОВЫЕ ПРОЦЕССЫ

Тепловыми называются технологические процессы, протекающие при условии подвода или отвода тепла. К тепловым процессам относятся нагревание, охлаждение, конденсация, испарение и др. Частным случаем испарения является процесс выпаривания. В тепловых процессах участвует не менее двух сред, имеющих разные температуры. При этом тепло может передаваться самостоятельно только в случае перепада температур, т. е. от среды с более высокой температурой к среде с более низкой. Среды с более высокой температурой называются горячими теплоносителями, а среды с более низкой температурой — холодными теплоносителями.

Теплопередача

Теплопередача или теплообмен — процесс распространения тепла из одной части пространства в другую. Переход тепла из одной части пространства в другую может осуществляться разными путями: теплопроводностью, конвекцией и излучением.

Теплопроводность

Теплопроводность — вид теплообмена, который происходит между частицами тела, находящимися в соприкосновении. Частицы более нагретой части тела, сталкиваясь при колебательном движении с соседними частицами, передают им часть своей кинетической энергии, и таким образом тепловая энергия распространяется по всему телу.

Примером теплообмена теплопроводностью может служить передача тепла через металлическую стенку. При этом, если в случае передачи тепла через стенку температура в каждой ее точке с течением времени не меняется, такой тепловой поток называется установившимся. Если же температура в каждой точке стенки с течением времени изменяется, такой тепловой поток является неуставившимся. На практике неуставившийся тепловой поток обычно предшествует установившемуся, например пока стенка нагревается и температура ее все время повышается. Но как только нагревание стенки прекратится, неуставившийся тепловой поток переходит в установившийся.

Рассмотрим случай передачи тепла через плоскую однослойную стенку при установившемся тепловом потоке (рис. 50). Количество тепла, переходящее через такую стенку, подчиняется закону Фурье — основному закону теп-

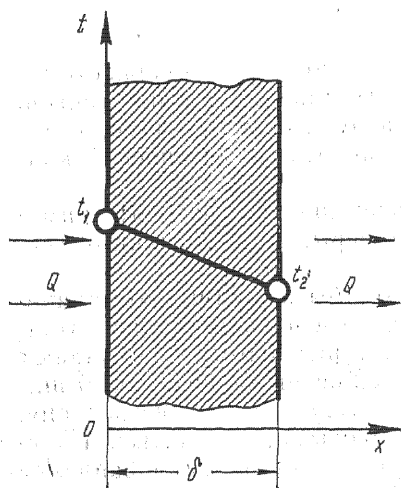


Рис. 50. Передача тепла теплопроводностью через плоскую стенку. Объяснение в тексте.

лопроводности, который выражается уравнением:

$$Q = \lambda \frac{t_1 - t_2}{\delta} F \tau \text{ Дж,}$$

где λ — коэффициент теплопроводности; t_1 — температура поверхности стенки, воспринимающей тепло в °C; t_2 — температура поверхности стенки, отдающей тепло в °C; δ — толщина стенки в м; F — поверхность, перпендикулярная направлению теплового потока (то же, что площадь сечения потока тепла) в м²; τ — время в с.

По уравнению следует, что количество тепла, переданного теплопроводностью, пропорционально коэффициенту теплопроводности, разности температур воспринимающих тепло стенок, площади сечения, времени и обратно пропорционально толщине стенки.

Из приведенного уравнения легко определяется размерность:

$$\lambda = \frac{Q\delta}{(t_1 - t_2) F\tau} = \frac{\text{Дж/м}}{\text{м}^2/(\text{с} \cdot \text{град})} = \frac{\text{Дж}}{\text{м} \cdot (\text{с} \cdot \text{град})}.$$

Если предположить, что $\delta=1$ м, $t_1-t_2=1^\circ\text{C}$, $F=1$ м² и $\tau=1$ с, то

$$\lambda = Q \text{ Дж/м (с} \cdot \text{град)},$$

т. е. коэффициент теплопроводности означает количество тепла в джоулях, проходящее через стенку толщиной 1 м в течение 1 с при разности температур в 1°C и поверхности в 1 м^2 .

Коэффициент теплопроводности зависит от природы материала (среды). Коэффициенты теплопроводности находятся в следующих пределах:

газов	0,005—0,17	Дж/м ² (с·град)
жидкости	0,08—0,7	»
твердых тел:		
металлов	2—420	»
теплоизоляционных материалов	0,01—0,1	»

Металлы по величине коэффициента теплопроводности располагаются в следующем порядке: серебро — 420, медь — 370, алюминий — 200, чугун — 62, никель — 58, углеродистая сталь — 45, свинец — 35, нержавеющая сталь — 12—23 Дж/м (с·град). Их теплопроводность возрастает с увеличением температуры. У жидкостей этот коэффициент с повышением температуры уменьшается (кроме воды и глицерина), у газов — возрастает с повышением температуры.

Конвекция

Под конвективным теплообменом понимается передача тепла соприкосновением от стенки к жидкости (или газу) и дальнейшее распространение тепла в жидкости (или газе) путем переноса более нагретой, пристенной части жидкости. Конвекция имеет место, например, при передаче тепла от стенки трубы жидкости, протекающей внутри нее.

Количество тепла, переданного конвекцией от жидкости (или газа) омываемой стенке или обратно, определяется законом Ньютона:

$$Q = \alpha (t_{\text{ж}} - t_{\text{ст}}) F \tau \text{ Дж}$$

где α — коэффициент теплоотдачи; $t_{\text{ж}}$ — температура жидкости в °C; $t_{\text{ст}}$ — температура поверхности стенки в °C; F — величина омываемой поверхности в м²; τ — время в с.

Из уравнения следует, что количество тепла, переданного конвекцией, пропорционально коэффициенту теплоотдачи, разности температур между поверхностью и жидкостью, поверхности и времени.

Из приведенного уравнения легко выводится размерность:

$$\alpha = \frac{Q}{(t_{\text{ж}} - t_{\text{ст}})F\tau} = \frac{\text{Дж}}{\text{м}^2/(\text{с} \cdot \text{град})}.$$

Если в этой формуле $(t_{\text{ж}} - t_{\text{ст}}) = 1^\circ\text{C}$, $F = 1 \text{ м}^2$, $\tau = 1 \text{ с}$, то $\alpha = Q \text{ Дж/м}^2 (\text{с} \cdot \text{град})$, т. е. коэффициент теплоотдачи соответствует количеству тепла в джоулях, передаваемого через 1 м^2 омываемой площади в течение 1 с при разности температур между поверхностью и жидкостью в 1°C .

Излучение

Разные тела обладают различной способностью поглощать лучи и излучать их. Тело, способное поглощать полностью тепловые лучи обладающее максимальной способностью к излучению, называется абсолютно черным. Тело, совершенно не обладающее поглощающей способностью и отражающее все падающие на него лучи, называется абсолютно белым. В природе нет ни абсолютно черных, ни абсолютно белых тел.

Лучеиспускательная способность абсолютно черного тела определяется по закону Стефана — Больцмана, согласно которому:

$$E_0 = C_0 \left(\frac{T}{100} \right)^4 \text{ Дж/м}^2 (\text{с} \cdot \text{K}^4),$$

где C_0 — коэффициент излучения абсолютно черного тела, равный $5,68 \text{ Дж/м}^2 (\text{с} \cdot \text{K}^4)$; T — абсолютная температура излучающего тела в $^\circ\text{K}$.

Таким образом, лучеиспускательная возможность абсолютно черного тела пропорциональна 4-й степени его абсолютной температуры.

Закон Стефана — Больцмана применим и к реальным (серым) телам. В этом случае он записывается в следующем виде:

$$E = C \left(\frac{T}{100} \right)^4, \quad \text{Вт/м}^2$$

где C — коэффициент излучения серого тела в $\text{Дж/м}^2 (\text{с} \cdot \text{K}^4)$.

Очевидно, что величина C всегда меньше величины C_0 . Отношение коэффициента излучения серого тела к коэффициенту излучения абсолютно черного тела при той же температуре называется относительной излучательной способностью, или степенью черноты тела:

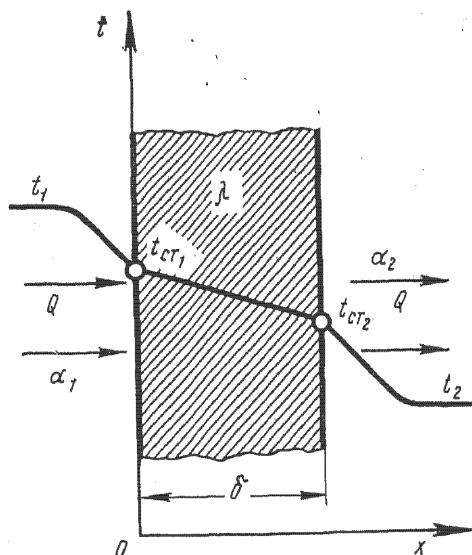
$$\frac{C}{C_0} = \varepsilon.$$

Величина ε является важным параметром любого серого тела; зная ее, можно определить энергию излучения E . Числовое значение ε увеличивается по мере повышения температуры тела, излучающего лучи. Для красного кирпича при 20°C ε равно $0,93$, для листовой стали при $940\text{—}1100^\circ\text{C}$ — $0,55\text{—}0,61$, для полированного алюминия при $225\text{—}575^\circ\text{C}$ — $0,039\text{—}0,057$ и т. д.

Сложный теплообмен

На практике перечисленные виды теплообмена редко наблюдаются раздельно; в большинстве случаев они связаны между собой и проявляются совместно. В качестве примера сложного теплообмена можно привести передачу тепла от горящего топлива к поверхности нагрева посредством излучения и конвекции. Через металлические стенки котла тепло передается теплопроводностью, а от внутренних поверхностей

Рис. 51. Теплопередача между газом и жидкостью через плоскую стенку. Объяснение в тексте.



котла — воде путем конвекции. Представим этот случай в виде рис. 51 (упростив его плоской однослойной стенкой). Тепловой поток на своем пути встречает три термических сопротивления; 1) при передаче тепла стенке (сопротивления ламинарного пограничного слоя газов); 2) сопротивление стенки; 3) сопротивление ламинарного пограничного слоя жидкости.

Тепло, передаваемое от газов наружной плоскости стенки, определяется по формуле для конвективного обмена:

$$Q = \alpha_1 (t_1 - t_{сг1}) F \tau \text{ Дж},$$

где α_1 — коэффициент теплоотдачи от газов к наружной стенке в Дж/м² (с · град); t_1 — температура газов в °С; $t_{сг1}$ — температура наружной поверхности стенки в °С.

Тепло, передаваемое через стенку, определяется по формуле для теплопроводности:

$$Q = \lambda \frac{(t_{сг1} - t_{сг2})}{\delta} F \tau \text{ Дж},$$

где $t_{сг2}$ — температура внутренней стенки в °С.

Тепло, передаваемое от внутренней стенки воде, также определяется по формуле конвективного теплообмена:

$$Q = \alpha_2 (t_{сг2} - t_2) F \tau \text{ Дж},$$

где α_2 — коэффициент теплоотдачи от внутренней поверхности стенки к воде в Дж/м² (с · град); t_2 — температура нагреваемой воды в °С.

Все указанные уравнения можно написать иначе:

$$t_1 - t_{сг1} = \frac{Q}{F} \cdot \frac{1}{\alpha_1 \tau};$$

$$t_{сг1} - t_{сг2} = \frac{Q}{F} \cdot \frac{\delta}{\lambda \tau};$$

$$t_{сг2} - t_2 = \frac{Q}{F} \cdot \frac{1}{\alpha_2 \tau}.$$

Складывая эти уравнения почленно, получим:

$$t_1 - t_2 = \frac{Q}{F \tau} \left(\frac{1}{\alpha_1} + \frac{\delta}{\lambda} + \frac{1}{\alpha_2} \right),$$

откуда

$$\frac{Q}{F \tau} = \frac{t_1 - t_2}{\frac{1}{\alpha_1} + \frac{\delta}{\lambda} + \frac{1}{\alpha_2}},$$

а обозначив

$$\frac{1}{\frac{1}{\alpha_1} + \frac{\delta}{\lambda} + \frac{1}{\alpha_2}} = K,$$

получим основное уравнение теплопередачи: $Q = K(t_1 - t_2) \cdot F \tau$ Дж где K — общий коэффициент теплопередачи, численно равный количеству тепла, передаваемому от одного теплоносителя (газа, жидкости) другому теплоносителю через стенку в 1 м^2 при разности температур между теплоносителями в 1°C в течение 1 с .

Нагревание

Нагревание является повседневным процессом в технологии лекарств и галеновых препаратов. Прямыми источниками тепла служат дымовые газы и электрический ток. С помощью этих источников получают непосредственные теплоносители: горячая вода, водяной пар, минеральные масла и некоторые специальные теплоносители.

Дымовыми газами обогреваются паровые котлы, являющиеся источниками получения водяного пара и горячей воды. В ряде случаев для этой цели удобен электрический ток. Основным теплоносителем в фармацевтическом производстве является водяной пар.

Водяной пар

Водяной пар вырабатывается в паровых котлах, которые устанавливаются в специальном помещении — котельной. Выработанный пар из котельной по паропроводам передается в цехи предприятия.

Современные паровые котлы различаются: а) по конструкции — котлы газотрубные и водотрубные; б) по расположению поверхности нагрева в пространстве — котлы горизонтальные и вертикальные; в) по циркуляции воды в котле — котлы с естественной и принудительной циркуляцией; г) по давлению пара: котлы низкого давления — до $14,7 \cdot 10^4$ — $15,7 \cdot 10^4 \text{ Н/м}^2$ (15—16 атм)¹, среднего давления — до $29,4 \cdot 10^4$ — $34,3 \cdot 10^4 \text{ Н/м}^2$ (30—35 атм) и высокого давления — до $765,2 \cdot 10^4 \text{ Н/м}^2$ (180 атм) и выше; д) по производительности — котлы большой и малой производительности.

Под паропроизводительностью понимается общее количество пара в тоннах, вырабатываемое котлом в 1 ч .

Паровые котлы вырабатывают насыщенный пар, т. е. пар, имеющий максимальную плотность и упругость при определенном давлении и температуре. Состояние насыщенного пара соответствует такому процессу парообразования, при котором в паровом пространстве находится максимально возможное количество молекул. Насыщенный пар может быть влажным и сухим.

Влажным насыщенным паром называется пар, получающийся при незаконченном парообразовании и состоящий из смеси пара с капельками воды: температура влажного насыщенного пара равна температуре кипящей воды.

Сухим насыщенным паром называют пар, который получается при законченном парообразовании. Его температура также равна температуре кипящей воды. Сухой пар характеризуется неустойчивостью состояния — он переходит либо в состояние влажного насыщенного пара (при охлаждении) либо при подводе тепла — в состояние перегретого пара. Давление перегретого пара не изменяется независимо от степени пере-

¹ 1 атм равна $98066,5 \text{ Н/м}^2$.

грева. Таким образом, перегретым называется пар, который имеет более высокую температуру, чем насыщенный пар того же давления. Перегретый пар, двигаясь по паропроводу, не конденсируется; понижается только его температура.

Превращение воды в пар при температуре ее кипения связано с расходом определенного количества тепла, не улавливаемого термометром. Тепло, которое расходуется на превращение воды в пар, называется скрытой теплотой испарения. Полная теплота парообразования складывается из количества тепла, расходуемого для подогрева воды до кипения (энтальпия воды) и из скрытой теплоты испарения. Общее количество тепла, расходуемого на парообразование, соответствует теплосодержанию пара. Таким образом, теплосодержание, или энтальпия, пара — количество тепла в килокалориях или джоулях¹, которое содержится в 1 кг пара (ккал/кг или Дж/кг). Энтальпия пара находится в зависимости от давления, повышаясь с увеличением его. Скрытая теплота испарения при этом несколько уменьшается (табл. 2). При конденсации в случае использования пара выделяется тепло в количестве, равном скрытой теплоте испарения.

Таблица 2

Некоторые параметры насыщенного пара

Давление пара, кг/см ²	Температура пара, °С	Энтальпия воды	Скрытая теплота испарения	Энтальпия пара
		ккал/кг		
1,0	99,09	99,12	539,4	638,5
2,0	119,62	119,87	525,9	645,8
3,0	132,88	133,4	516,9	650,3
4,0	142,92	143,6	509,8	653,4
5,0	151,11	152,1	503,7	655,8
6,0	158,08	159,3	498,5	657,8
7,0	164,17	165,6	493,8	659,4

При передаче пара к местам потребления по паропроводам, составленным из металлических труб, из-за потери тепла насыщенный пар конденсируется, а у перегретого пара понижается температура. Потерю тепла значительно уменьшают путем изоляции труб, применяя для этой цели асбест, обрезки пробки, шерстяные и шелковые очесы, инфузорию землю и другие материалы. Тем не менее даже в хорошо изолированных паропроводах может наблюдаться конденсация пара. Поэтому в местах возможного скопления конденсата устанавливаются водоотделители, соединенные с конденсационным горшком для автоматического удаления конденсата. Устройство конденсационного горшка, работающего на принципе поплавка, имеющего форму стакана, показано на рис. 52. Поступающая в горшок горячая вода заполняет кольцевое пространство под поплавком и поднимает его кверху. В результате прикрепленный к поплавку стержень с клапаном перекрывает отверстие в крышке горшка. Затем вода достигает краев поплавка и переливается внутрь. Далее наступает такой момент, когда поплавок под тяжестью набравшейся в него воды опускается, открывая тем самым отверстие вверху. Этого достаточно, чтобы вода под давлением пара была вытеснена наружу через трубку вокруг стержня в выходной канал. После этого всплывает поплавок и клапан закрывает отверстие до нового накопления воды в поплавке. Существуют и другие конструкции конденсационных горшков. Если пар в паровых котлах имеет давление, близкое к необходимому

¹ 1 ккал=4186,8 Дж.

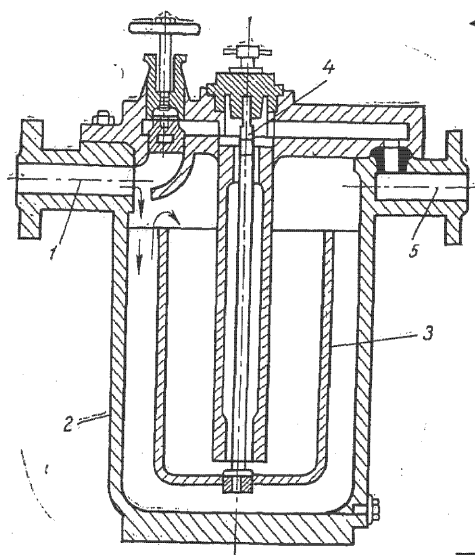
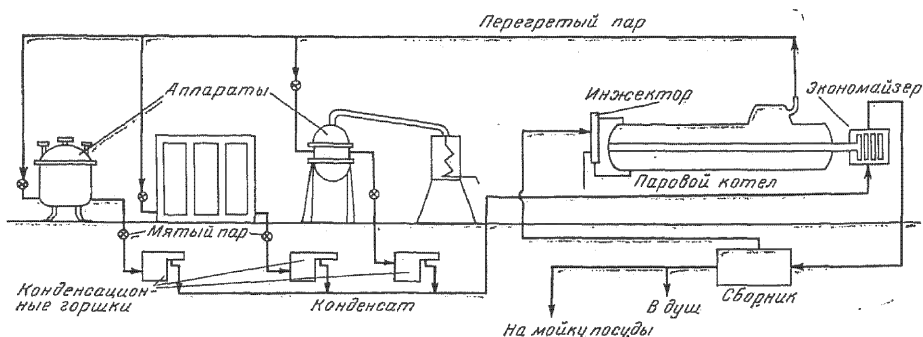


Рис. 52. Конденсационный горшок с открытым поплавком прерывного действия.

1 — штуцер для впуска конденсата; 2 — корпус горшка; 3 — поплавок; 4 — клапан; 5 — штуцер для выпуска конденсата.

*Какие еще бывают
конд. горшки?*

Рис. 53. Схема обратной линии.



для производственных нужд фармацевтического предприятия $3,92 \cdot 10^4$ — $4,90 \cdot 10^4$ Н/м², то в этом случае пар непосредственно подается к аппаратам. Но чаще давление вырабатываемого пара значительно больше необходимого. В этом случае его направляют в парокolleктор (парораспределитель), представляющий собой металлический цилиндр со стенками необходимой прочности, хорошо изолированный. От коллектора отходят паропроводы, снабженные специальными клапанами, называемыми редуционными вентилями. Назначение их — не только впуск и прекращение подачи пара из коллектора в трубы, но и редуцирование, т. е. превращение пара высокого давления в пар более низкого давления. Это имеет место в тех случаях, когда паропровод питает аппарат или систему аппаратов, не требующих того полного давления, под которым находится пар в коллекторе.

Редуционные клапаны работают на принципе выпуска пара через узкие отверстия с дальнейшим резким его расширением. При этом снижается давление пара, а следовательно, и его температура. Совершив работу и отдав часть своего тепла, пар не выводится в атмосферу, а поступает в так называемую обратную линию (рис. 53). При этом отработанный, «мягкий» пар попадает в конденсационные горшки, имеющиеся при каждом аппарате или группе аппаратов. Образовавшийся конденсат собирается в один общий трубопровод, по которому самотеком стекает в конденсационный бак, находящийся в котельной ниже

уровня пола, откуда при помощи инжектора после специальной очистки подается в паровой котел. В тех случаях, когда для питания котла конденсата слишком много, он используется для мытья посуды, душевых и других целей.

Способы нагревания водяным паром

Нагревание «острым» паром. Под этим способом понимают нагревание паром, вводимым непосредственно в нагреваемую жидкость. Греющий пар конденсируется и отдает тепло нагреваемой жидкости, а образующийся конденсат смешивается с жидкостью. Нагревание «острым» паром очень часто сочетается с перемешиванием жидкости. В этом случае пар подводится через барботеры. Нагревание «острым» паром применяется в тех случаях, когда разбавление жидкости водой не имеет существенного значения.

Расход «острого» пара при нагревании жидкости рассчитывают по уравнению теплового баланса:

$$gct_1 + D\lambda = gct_2 + Dt_2 + Q_n\tau,$$

где g — количество нагреваемой жидкости в кг; c — теплоемкость нагреваемой жидкости в Дж/(кг·град); t_1 — температура жидкости до нагревания в °С; t_2 — температура жидкости после нагревания в °С; D — расход греющего пара в кг; λ — теплосодержание греющего пара в Дж/кг; Q_n — потери тепла аппаратом в окружающую среду в Дж/с; τ — время нагревания в с.

Отсюда:

$$D = \frac{gc(t_2 - t_1) + Q_n\tau}{\lambda - t_2}$$

Нагревание «глухим» паром. Жидкость нагревают паром через разделяющую их стенку в аппаратах с «рубашками», змеевиками и т. д. Греющий пар целиком конденсируется, выводится из аппаратов в виде конденсата с помощью конденсационных горшков. Температура конденсата почти точно равна температуре насыщенного греющего пара. Нагревание «глухим» паром применяют в тех случаях, когда жидкость нельзя разбавлять или когда между ними недопустим контакт.

Расход «глухого» пара рассчитывают также по уравнению теплового баланса:

$$dct_1 + D\lambda = gct_2 + D\theta + Q_n\tau$$

или

$$D = \frac{gc(t_2 - t_1) + Q_n\tau}{\lambda - \theta},$$

где θ — теплосодержание конденсата, отводимого из парового пространства нагревателя.

Теплообменные аппараты

Теплообменным аппаратом называется устройство, в котором одно вещество (среда) отдает свое тепло другому веществу (среде). В большинстве случаев оба вещества отделены друг от друга стенкой, называемой поверхностью нагрева, образованной трубами (или плоской стенкой), причем одно вещество движется внутри труб, а другое омывает их.

Теплообменными аппаратами являются различные подогреватели, выпарительные аппараты, конденсаторы и другая аппаратура, предназначенная для проведения тепловых процессов.

Направление тока жидкостей

По характеру взаимного движения (или газа) различаются теплообменные аппараты: а) с параллельным током — прямоток (рис. 54, а); б) с противотоком (рис. 54, б); в) с поперечным или перекрестным током (рис. 54, в); г) со смешанным током (рис. 54, г, д).

Расчет теплообменных аппаратов сводится к определению поверхности нагрева или охлаждения по уравнению:

$$Q = KF\Delta t_{\text{ср}} \cdot \text{Дж/с},$$

где Q — количество передаваемого тепла; K — коэффициент теплопередачи; $\Delta t_{\text{ср}}$ — средняя разность температур вдоль омываемой поверхности; F — поверхность нагрева в м^2 .

Средняя разность температур определяется по средним арифметическим каждой жидкости:

$$\Delta t_{\text{ср}} = \frac{t_1' + t_2''}{2} - \frac{t_1'' + t_2'}{2},$$

где t_1' и t_2'' — соответственно температуры первой жидкости на выходе и на входе, t_2' и t_1'' — то же для второй жидкости.

На рис. 55, а показаны изменения температур в теплообменном аппарате с прямотоком. На оси абсцисс отложены расстояния, пройден-

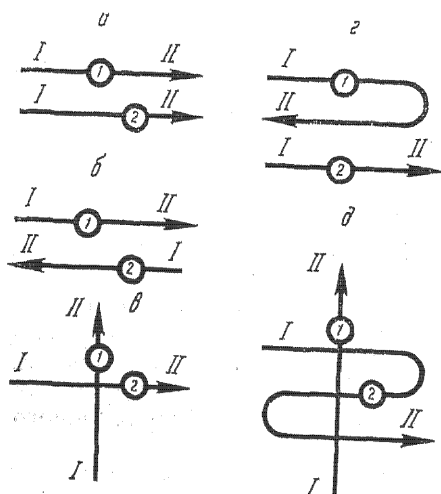


Рис. 54. Схема прямотока, противотока и поперечного тока.

а — прямоток; б — противоток; в — перекрестный ток; г, д — смешанный ток

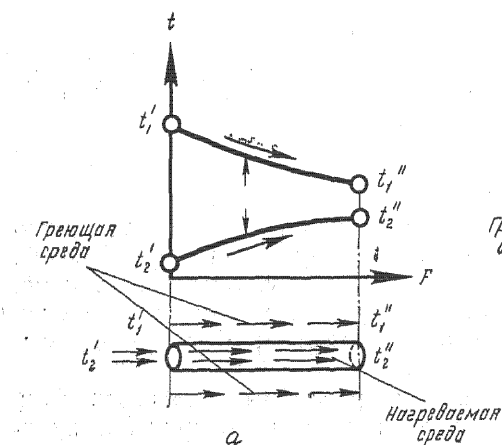
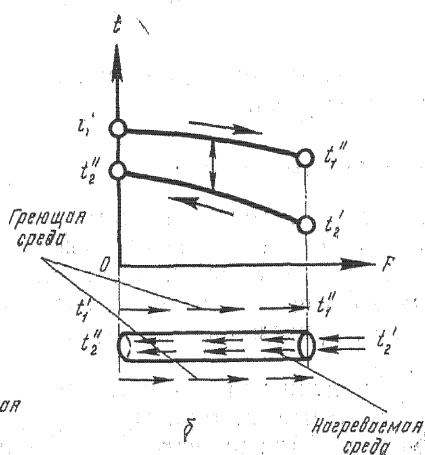


Рис. 55. Температурные кривые для прямотока а и противотока б. Объяснение в тексте.



ные средами вдоль поверхности теплообмена (труба), а по оси ординат — значения температур указанных сред. Из графика видно, что температура греющей среды падает по кривой $t_1' - t_1''$, в то время как температура нагреваемой среды при этом повышается (кривая $t_2' - t_2''$). Нижняя кривая никогда не сольется с верхней, т. е. температура выходящей нагреваемой среды (t_2'') всегда ниже температуры выходящей греющей среды (t_1''). Изменение температур в теплообменнике с противотоком показано на рис. 55, б. Верхняя кривая показывает падение температуры нагреваемой среды, нижняя — повышение температуры греющей среды. При противотоке конечная температура t_2 нагреваемой среды может быть выше конечной температуры t_1'' греющей среды, чего нельзя получить в аппарате с прямотоком.

Расчет процессов теплопередачи при перекрестном токе жидкостей затруднен из-за сложности аналитического определения средней разности температур. Расчет процесса теплопередачи при смешанном токе жидкостей сочетает расчеты при прямотоке и противотоке. При любом варианте смешанного тока средняя разность температур меньше, чем при противотоке, но больше, чем при прямотоке.

Типы теплообменников

Кожухотрубные теплообменники. Один из простейших теплообменников этого типа показан на рис. 56, а. Он состоит из цилиндрического кожуха 1, двух трубных решеток 2 и закрепленного в них пучка труб 3. К кожуху при помощи фланцев болтами 9 присоединены днища 4. Уплотнение достигается прокладкой 10. Поток греющей жидкости 1 вводится через нижний патрубок 5 и выводится через верхний патрубок 6. Поток нагреваемой жидкости 11 вводится в верхний боковой патрубок 7 в межтрубное пространство, омывает снаружи трубы и выводится через нижний боковой патрубок 8. Теплообменник установлен на опорах 11. Указанного вида теплообменники наиболее распространены; они допускают создание больших поверхностей теплообмена, просты в изготовлении и надежны в эксплуатации. Теплообменники могут быть прямо- и противоточными.

Теплообменники типа «труба в трубе». Представляют собой батарею из двух и более теплообменных элементов, расположенных один под другим (рис. 56, б). Каждый элемент состоит из внутренней трубы 1 и охватывающей ее наружной трубы 2. Внутренние трубы отдельных элементов соединены друг с другом коленами 3, а наружные трубы — патрубками 4. Греющая жидкость 1 движется по наружным трубам, а нагреваемая 2 — по внутренним трубам прямо- или противоточно. Очень важным фактором, определяющим работу трубчатых теплообменников, является скорость движения теплоносителей. При увеличении скорости, естественно, возрастает интенсивность теплообмена, но увеличивается гидравлическое сопротивление. Оптимальная скорость для жидкостей лежит в пределах 0,1—2 м/с.

Теплообменники со змеевиками. Греющая среда (жидкость, пар) подается в согнутый из трубы змеевик, приваренный снаружи к корпусу аппарата или залитый в стенках аппарата. В практике фармацевтических заводов применяются теплообменники с погруженными змеевиками (рис. 56, в), в которых движутся пары жидкости, охлаждаемые омывающей змеевик холодной водой. Змеевики имеют большое гидравлическое сопротивление, поэтому скорости теплоносителей в них меньше, чем в теплообменниках с прямыми трубами и не превышают обычно 1 см/с. К недостаткам нужно отнести и трудность очистки змеевиков.

Паровые рубашки. Двойные стенки, или рубашки, широко используются для обогрева многих аппаратов (выпарные, реакционные). Схе-

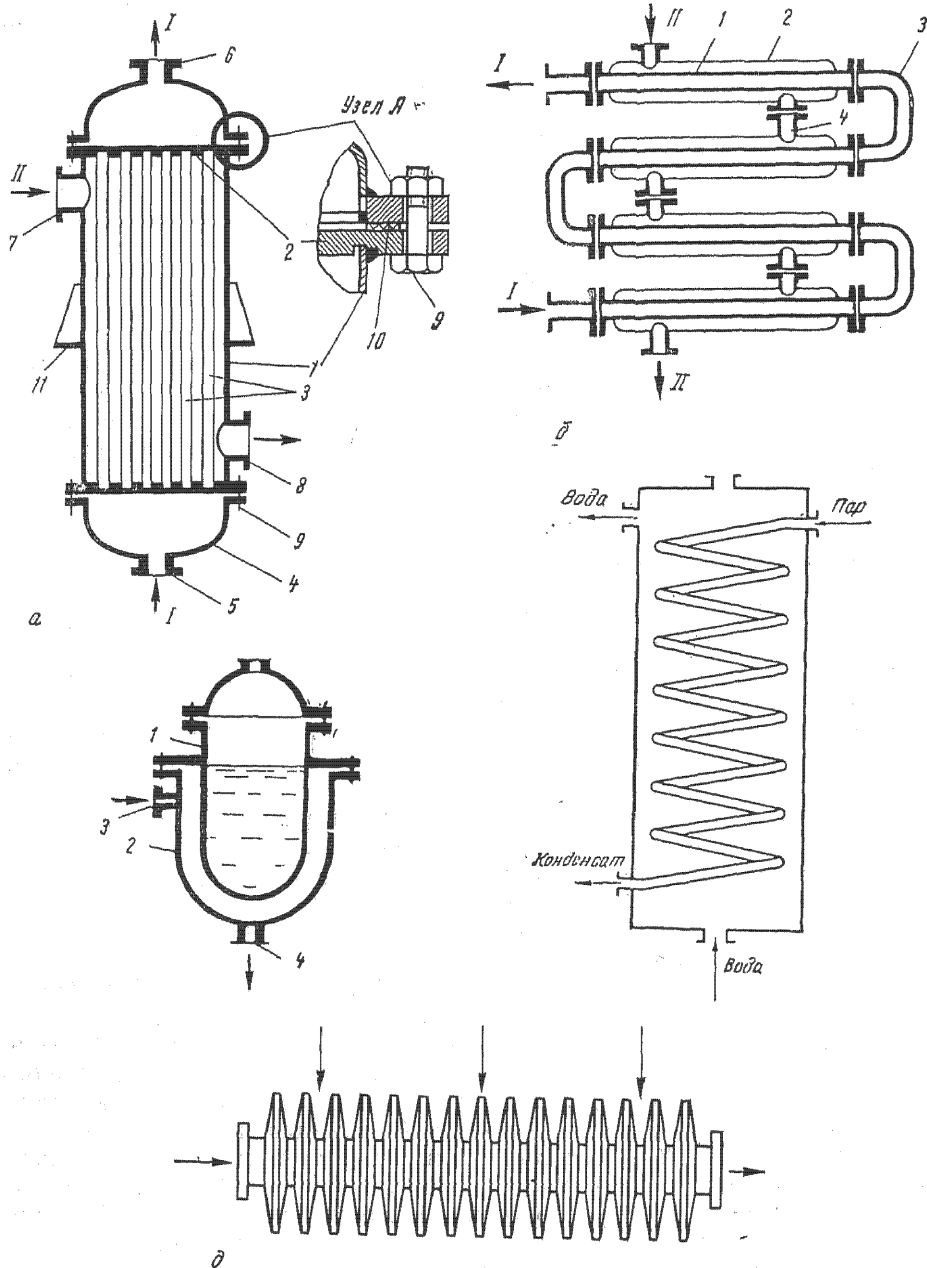


Рис. 56. Типы теплообменников.

a — вертикальный кожухотрубный теплообменник с неподвижными трубными решетками; *б* — двухтрубный теплообменник типа «труба в трубе»; *в* — змеевиковый конденсатор; *г* — аппарат с рубашкой; *д* — ребристая труба: 1 — греющий агент; 2 — воздух. Объяснение в тексте.

ма устройства таких теплообменных аппаратов приведена на рис. 56, *г*. Рубашка 2 укреплена (приварена) снаружи корпуса 1 аппарата. В образовавшееся герметически замкнутое пространство через штуцер 3 вводится греющий пар. Через штуцер 4 выводится конденсат. Высота рубашки должна быть не меньше высоты уровня жидкости в аппарате. Обычно рубашки применяются для нагревания паром не более 5 ат. ($4,90 \cdot 10^4$ Н/м²) превышение этого предела приводит к чрезмерному утолщению стенок рубашки и аппарата.

Ребристые теплообменники. Применяются для нагревания воздуха. Ребристые поверхности значительно увеличивают теплоотдачу. Схема ребристого воздухоподогревателя (калорифер) изображена на рис. 56, д. Калориферы обычно соединяются в батареи последовательно, параллельно и комбинированно обоими способами.

Охлаждение и конденсация

Охлаждение жидкостей и газов

Наиболее просто жидкости и газы могут охлаждаться, отдавая тепло через стенки аппаратов или трубопроводов в окружающее пространство. Продолжительность такого охлаждения зависит от теплопроводности стенок аппарата и температуры охлаждаемой жидкости.

Естественным будет охлаждение нагретых жидкостей в открытых аппаратах (например, в выпарительных чашах). В этом случае одновременно с отдачей тепла через стенки охлаждение будет происходить и за счет испарения жидкости с поверхности. Количество жидкости, испаряющейся в единицу времени, по закону Дальтона определяется из выражения:

$$D = K_1 F (P_{\text{ж}} - \varphi P_{\text{ж}}') \text{ кг/с,}$$

где K_1 — коэффициент, зависящий от свойств жидкости и скорости движения окружающего воздуха; F — поверхность испарения в м^2 ; $P_{\text{ж}}$ — упругость паров жидкости при данной температуре в мм рт. ст.; φ — степень насыщения воздуха парами; $P_{\text{ж}}'$ — упругость паров жидкости при температуре окружающего воздуха в мм рт. ст.

Если принять (для средних условий) температуру окружающего воздуха равной 20°C и степень его насыщения влагой $\varphi=0,7$, тогда по таблицам для насыщенного водяного пара $P_{\text{ж}}=17,5$ мм рт. ст., а $\varphi P_{\text{ж}}=0,7 \cdot 17,5=12,3$ мм рт. ст.

Однако наиболее часто охлаждение жидкостей проводится в описанных выше поверхностных холодильниках, причем в качестве охлаждающих агентов чаще всего используют воду или холодильные рассолы. Применяемые холодильники могут быть с рубашками и змеевиками, а также в виде трубчатых и спиральных теплообменников.

Конденсация паров

Конденсацией называется процесс перевода пара в жидкое состояние, проводимый путем охлаждения пара. Аппараты, в которых производится сжижение пара, называются конденсаторами.

Конденсатор представляет собой теплообменный аппарат, в котором пар охлаждается холодным теплоносителем, например холодной водой, и таким образом сжимается. Конденсация применяется главным образом с целью ускорения процесса выпаривания жидкости, а также для улавливания ценных растворителей и экстрагентов. Охлаждение пара может производиться двояко: 1) непосредственным смешением паров с холодной водой и 2) через стенку теплообменника. Конденсаторы, работающие по первому принципу, называются конденсаторами смешения, по второму — поверхностными конденсаторами. В последних конденсирующий пар и охлаждающая его вода разделены металлической стенкой. В зависимости от направления движения воды и пара конденсаторы смешения и поверхностные конденсаторы могут быть прямоточными, когда вода и пар движутся в одном направлении, и противоточными, когда вода и пар движутся навстречу друг другу.

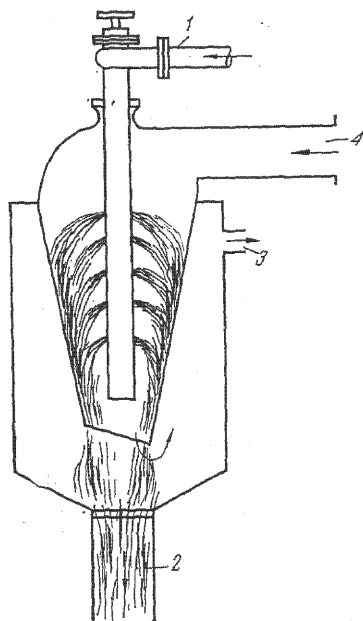


Рис. 57. Прямоточный конденсатор смешения с раздельным выводом конденсата и пара. Объяснение в тексте.

КОНДЕНСАТОРЫ СМЕШЕНИЯ. Эти конденсаторы целесообразно применять для охлаждения водяных паров, образующихся при сгущении водных вытяжек. Конденсация происходит очень быстро, поскольку пары смешиваются с охлаждающей водой, поверхность которой сильно увеличивают разбрызгиванием и превращением в многочисленные струйки. Пригодны оба типа конденсаторов: как прямоточные, так и противоточные. Одна из конструкций прямоточного конденсатора смешения с раздельным выводом конденсата и воздуха показана на рис. 57. Холодная вода поступает по трубе 1, нижний участок которой перфорирован. Вторичный (или соковый пар), поступающий по трубе 4, смешивается со струйками воды, брызгающими из от-

верстий. Смесь выводится через трубу 2 с помощью водяного насоса, а воздух — через трубу 3 воздушным насосом.

ПОВЕРХНОСТНЫЕ КОНДЕНСАТОРЫ. Поверхностные конденсаторы, устройство которых принципиально не отличается от трубчатых теплообменников, применяются в тех случаях, когда в составе сокового пара есть пары спирта или другого ценного экстрагента. В этих конденсаторах всегда имеется противоток; охлаждающая вода поступает снизу и движется вверх, в то время как соковый пар поступает сверху и в виде конденсата выводится снизу. В конструктивном отношении поверхностные конденсаторы могут быть как змеевиковые, так и трубчатые.

ГЛАВА 8

ВЫПАРИВАНИЕ

Процесс выпаривания состоит в том, что при помощи нагревания некоторую часть растворителя или экстрагента переводят в парообразное состояние и в виде пара удаляют из жидкой среды. Процесс выпаривания в фармацевтическом производстве широко применяется при получении жидких и густых экстрактов и является промежуточной операцией при производстве сухих экстрактов. Условия, при которых происходит выпаривание на практике, весьма различны. Так, выпариваемая жидкость может быть подвижной или настолько вязкой, что едва может двигаться. Она может образовывать твердые отложения на поверхности нагрева, иметь склонность к пенообразованию, очень высокую температуру кипения и т. д. Это разнообразие условий привело к наличию большого количества типов и конструкций выпарных аппаратов. Наиболее простым способом является выпаривание в выпарной чаше, в которой выпариваемая жидкость находится под атмосферным давлением. Выпарная чаша применяется для удаления из растворов относительно небольшого количества воды, например при производстве сиропов.

В фармацевтическом производстве обычно приходится иметь дело с растворами или извлечениями, содержащими термолабильные вещества. К ним относятся, например, алкалоиды, гликозиды, витамины, гормоны, для которых даже температура кипения воды при атмосферном давлении является слишком высокой. Разрушение этих веществ можно предупредить, если выпаривание растворов или извлечений производить при разрежении, что повлечет за собой понижение температуры кипения выпариваемых жидкостей. Образующиеся при выпаривании в выпарной чаше пары уносятся в воздух. Если же вместо открытой взять закрытую чашу, имеющую сферическую крышку, соединить такой герметически закрытый аппарат с конденсатором и с помощью насоса откачивать паровой конденсат и примененный к нему воздух, можно значительно понизить температуру кипения раствора или вытяжки.

С целью сохранения действующих веществ, извлекаемых из лекарственного сырья, выпаривание водных извлечений обычно производится при температуре около 45°C . Эта температура соответствует остаточному давлению около $0,1 \text{ кг/см}^2$. В некоторых случаях выпаривание происходит при еще более низкой температуре. Данные о соотношении между величиной остаточного давления и температурой кипения приведены в табл. 3.

Таблица 3

Соотношение между температурой кипения воды и остаточным давлением

Остаточное давление, кг/см^2	Вакуум, %	Температура кипения, $^{\circ}\text{C}$	Остаточное давление, кг/см^2	Вакуум, %	Температура кипения, $^{\circ}\text{C}$
0,02	0,98	17,2	0,35	0,65	72,3
0,04	0,96	28,6	0,40	0,60	75,4
0,06	0,94	35,8	0,45	0,55	78,2
0,08	0,92	41,15	0,50	0,50	80,9
0,10	0,90	45,45	0,60	0,40	85,45
0,15	0,85	53,6	0,70	0,30	89,45
0,20	0,80	59,7	0,80	0,20	93,0
0,25	0,75	64,6	0,90	0,10	96,2
0,30	0,70	68,7	1,00	0,0	99,1

По сравнению с выпариванием при атмосферном давлении в случае выпаривания в вакууме расход пара на 1 кг выпариваемой жидкости несколько больше.

Увеличение удельного расхода пара при разрежении объясняется тем, что скрытая теплота парообразования повышается с понижением его температуры.

На разложение веществ влияет не только температура. Не меньшее значение имеет продолжительность выпаривания. Вредное влияние теплоты при данной температуре тем выше, чем дольше это воздействие. Сокращение длительности нагревания достигается применением выпарной установки большей мощности. Таким образом, имеются два фактора в борьбе за сохранность качественных показателей изготавливаемого продукта: снижение температуры выпаривания и повышение мощности выпарной установки. Вопрос о том, что предпочесть, приходится решать в каждом конкретном случае. Большей частью идут по линии понижения температуры выпаривания, поскольку расходы на это менее значительны, чем капитальные затраты на мощную установку.

Вакуумное выпаривание

Типовая вакуум-выпарная установка состоит из следующих составных частей: 1) вакуум-аппарата (испаритель); 2) конденсатора; 3) приемников; 4) ресивера; 5) вакуум-насоса.

Вакуум-аппараты

В фармацевтическом производстве находят применение два типа вакуум-испарителей, различающихся по способу нагрева: а) вакуум-испарители, в которых греющий пар находится в паровой рубашке,— шаровые вакуум-аппараты; б) вакуум-испарители с поверхностью нагрева, составленной из трубок,— трубчатые вакуум-аппараты.

Шаровые вакуум-аппараты. Устройство такого аппарата показано на рис. 58. Шаровой или овальной формы корпус аппарата 1 в нижней части снабжен паровой рубашкой 2, а в верхней — шлемом 3, соединяющимся с конденсатором. Корпус аппарата разъемный и состоит из двух частей, соединяющихся между собой разбортованными краями 8 с помощью болтов. Верхняя полусфера снабжена лазом 9, который служит для очистки внутренней поверхности аппарата, воздушным краном 10, термометром 11, вакуумметром 12 и двумя смотровыми стеклами 13 (одно невидимое, так как находится с противоположной стороны и освещается электрической лампой). Греющий пар в паровую рубашку подают через штуцер 6, а конденсат отводят через штуцер 7. Вытяжку для сгущения подают в вакуум-аппарат через штуцер 4, а сгущенную, но еще подвижную жидкость спускают через трубу 5. Выпарная часть аппарата изготавливается из меди, алюминия или железа с эмалевым покрытием. Рубашка из литого железа приклепывается или приваривается к корпусу котла. Для получения густых жидкостей применяются вакуум-аппараты со съемной верхней половиной, опрокидывающейся выпарной чашей и мешалкой.

Трубчатые вакуум-аппараты. Из трубчатых вакуум-аппаратов, конструкция которых отличается большим разнообразием, в фармацевти-

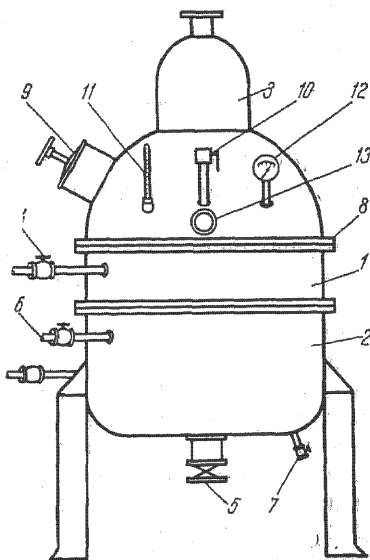


Рис. 58. Шаровой вакуум-аппарат. Объяснение в тексте.

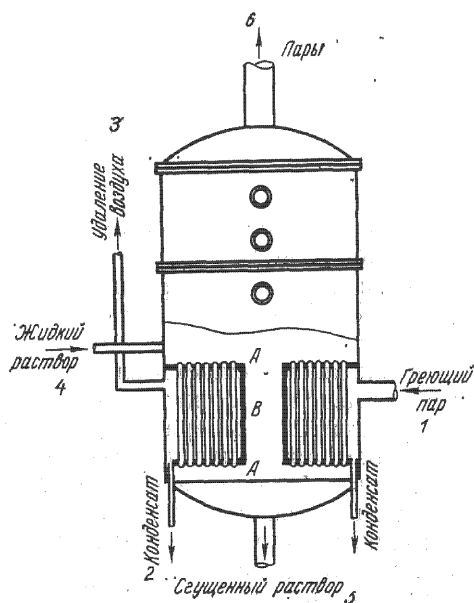


Рис. 59. Трубчатый вакуум-аппарат. Объяснение в тексте.

ческом производстве нашли применение аппараты с вертикальными трубками (рис. 59). Аппарат этого типа имеет цилиндрический корпус, в нижней части которого на расстоянии 0,75—1,5 м друг от друга установлены две трубные решетки А, равные диаметру корпуса. В отверстиях трубных решеток ввальцованы многочисленные трубки диаметром 50—75 мм. В середину трубной решетки ввальцована широкая труба диаметром до 500 мм, называемая циркуляционной трубой В. Греющий пар поступает в пространство между решетками и трубками через штуцер 1 и нагревает находящуюся внутри трубок жидкость. Конденсат вводится через штуцер 2, а неконденсирующиеся газы (воздух) — через штуцер 3. Вытяжка для выпаривания поступает в аппарат через штуцер 4. После сгущения вытяжку, не потерявшую подвижности, спускают через трубу 5. Выпариваемая жидкость заполняет все пространство под нижней решеткой, и на некоторой высоте все трубки, в том числе и циркуляционную трубу. В тонких трубках выпариваемая жидкость очень быстро закипает. Образующиеся в ней пузырьки пара, имеющие малую относительную плотность, устремляются вверх, увлекая за собой и жидкость, которая с силой выбрасывается в пространство, занятое паром. Здесь вследствие внезапного увеличения площади сечения скорость движения жидкости резко уменьшается и жидкость падает вниз, стекая в циркуляционную трубу, а пар, освободившись от капелек жидкости, устремляется в верхнюю часть корпуса и оттуда через пароводную трубу 6 — в конденсатор. Наличие циркуляционной трубы обеспечивает круговорот упариваемой жидкости. Площадь поперечного сечения циркуляционной трубы составляет обычно 75% всей площади поперечного сечения трубок.

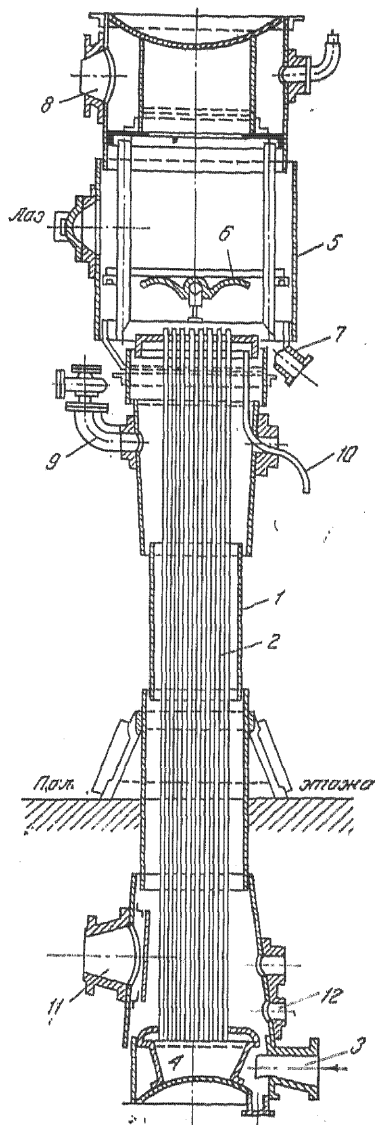


Рис. 60. Пленочный аппарат. Объяснение в тексте.

Трубчатые вакуум-аппараты выгодно отличаются от шаровых большой поверхностью нагрева, что обеспечивает быстроту выпаривания.

Среди трубчатых аппаратов особый интерес представляют выпарные аппараты, получившие название пленочных; трубчатый корпус их состоит из пучка трубок малого диаметра длиной до 9 м. На рис. 60 изображен пленочный аппарат отечественного производства с длиной трубок 5 м (облегчается очистка труб). В цилиндрическом барабане 1 находится пучок трубок 2. Сгущенная вытяжка через штуцер 3 поступает в нижнюю камеру 4 и оттуда в трубки 2. Греющий пар циркулирует в межтрубном пространстве. Смесь сокового пара и капелек сгущенной жидкости, выбрасываемая из трубок, попадает на сепаратор 6, состоящий из спиральных лопаток. Под действием центробежной силы капельки жидкости отделяются от парового потока и собираются на дне камеры 5, откуда жидкость выводится через штуцер 7. Соковый пар,

пройдя дополнительно через брызгоуловители, выходит через штуцер 8; на трубке 9 ставится предохранительный клапан. Через патрубок 10 из межтрубного пространства отводятся неконденсирующиеся газы. Через трубку 11 вводится греющий пар, через трубку 12 отводится конденсат. Большая скорость движения жидкости в трубках (до 20 м/с) и выпаривание в тонком слое позволяют выпаривать в этих аппаратах вытяжки, содержащие термолабильные вещества, не опасаясь их разложения.

Принципиальные схемы вакуум-выпарных установок

Схема установки при выпаривании вытяжек с ценными экстрагентами. На рис. 61 приведена схема вакуум-выпарной установки, состоящей из всех элементов по той причине, что соковый пар содержит пары ценного экстрагента. Для этой цели устанавливается поверхностный конденсатор, который может быть трубчатый или змеевиковый, прямоточным или противоточным. Разрежение создается с помощью масляного или другой конструкции «сухого» вакуум-насоса.

Приемники, или сборники, представляют собой цилиндрические сосуды, стенки которых рассчитаны на создаваемое в них разрежение.

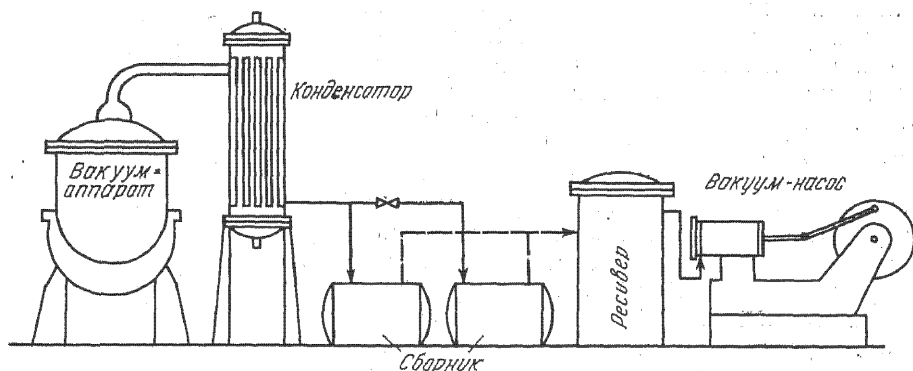


Рис. 61. Схема вакуум-выпарной установки с поверхностным конденсатором.

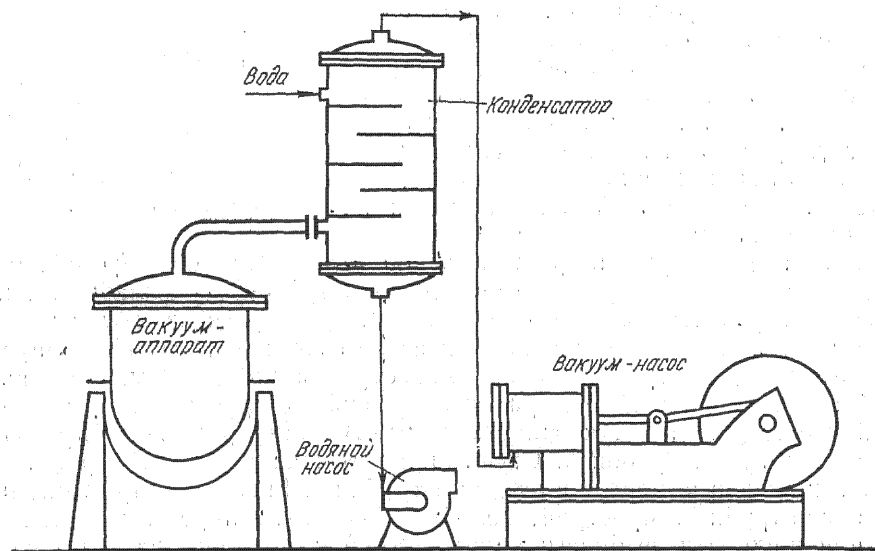


Рис. 62. Схема вакуум-выпарной установки с противоточным конденсатором смещения.

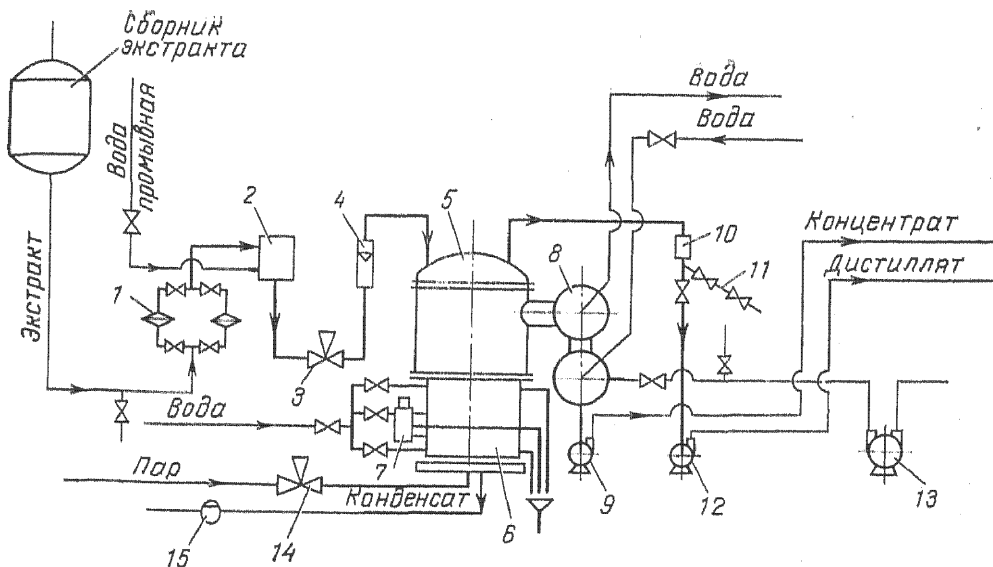


Рис. 63. Схема типовой вакуум-выпарной установки с центробежным испарителем.
1 — фильтр; 2 — бакочный питатель; 3 — вентиль регулирующий; 4 — ротаметр; 5 — испаритель центробежный; 6 — привод испарителя; 7 — маслостанция; 8 — конденсатор трубчатый; 9 — насос отвода воды дистиллята; 10 — стекло смотровое; 11 — проботборник; 12 — насос отвода концентрата; 13 — вакуум-насос; 14 — клапан регулирующий; 15 — конденсационный горшок.

Обычно в установке имеются два сборника, из которых один находится в работе, а другой в это время в разгрузке. Достигается это путем перекрытия кранов. Между сборниками и вакуум-насосом устанавливается промежуточный сборник-ресивер, назначение которого заключается в предохранении насоса от попадания конденсата в случае переполнения (по недосмотру) приемника или переброса жидкости. В обычных же условиях ресивер играет роль буфера, создающего большую плавность работы всей установки.

Схема установок для выпаривания водных вытяжек. На рис. 62 приведена схема вакуум-выпарной установки для выпаривания водных вытяжек с противоточным конденсатором смешения. В этом случае необходимы два насоса: один — для эвакуации газов (масляный или другой конструкции вакуум-насос), другой — водяной.

Схема вакуум-выпарной установки с центробежным испарителем. В комплект установки, работающей по этой схеме (рис. 63), входят центробежный испаритель 5, поверхностный конденсатор 8, вакуум-насос 13, насосы для отвода концентрата 12 и дистиллята 9. В небольших установках с поверхностью теплообмена 1,2 м² производительность достигает 350 л/ч выпаренной воды, при температуре греющего пара 115 °С и температуре кипения экстракта 45 °С. Установка используется в производстве плантаглоцида сгущаемая вытяжка находится в зоне кипения не более 2—3 секунд.

Многократное выпаривание

Сущность многократного выпаривания состоит в том, что вторичный пар, образующийся в первом выпарном аппарате, поступает в качестве греющего пара во второй выпарной аппарат, а образующиеся в нем пары могут быть использованы для обогрева третьего выпарного аппарата и т. д.

Побочные явления, сопутствующие выпариванию

Образование пены. Некоторые вытяжки, в особенности содержащие сапонины, при выпаривании в вакууме так сильно пенятся, что создается угроза переброски жидкости в конденсатор. Существуют некоторые практические мероприятия, вполне достаточные для того, чтобы устранить вспенивание или по крайней мере понизить его. Прежде всего пространство для пара по отношению к пространству для жидкости должно быть достаточно велико, чтобы пена имела возможность подниматься в высоту; это способствует слиянию ее пузырьков. В трубчатых аппаратах смеси пены и жидкости придают большую скорость и направляют ее на отражательную поверхность, причем пена уничтожается при ударе.

Значительно меньше пены образуется при работе в аппаратах с мешалкой, которая полностью или частично погружена в пену. Существуют приемы для уменьшения пены, основанные на том, что время от времени в испаритель впускают воздух через воздушный кран; при этом от понижения разрежения пена сбивается. Уменьшает пенообразование также тщательное фильтрование жидкости перед выпаркой.

Брызгоунос. При выпаривании может произойти потеря жидкости за счет брызгоуноса, который или возникает из-за пены, или вызывается очень большой скоростью пара, механически увлекающего с собой капельки жидкости. Брызгоунос можно уменьшить, понизив скорость пара настолько, чтобы скорость падения капель жидкости, увлеченных в паровую камеру, была больше скорости пара. Кроме того, применяют специальные ловушки для капель, а также для перебросенной жидкости. Ловушки ставятся между испарителем и конденсатором. Существует много конструкций ловушек. В частности, в некоторых из них пар и увлеченные им капли жидкости проходят зигзагообразный путь.

Образование накипи (инкрустация). При сгущении некоторых вытяжек возникают затруднения в результате коагуляции веществ, отлагающихся на поверхности нагрева в виде накипи. Накипь понижает производительность выпарного аппарата, уменьшая теплоотдачу. Выпаривание нужно вести так, чтобы накипи образовалось как можно меньше. В трубчатых аппаратах это иногда удается путем усиления циркуляции, в шаровых аппаратах — с помощью погружения внутрь мешалки. После работы аппарат каждый раз нужно очищать от накипи. Для удаления ее применяют различные методы (механические и химические).

ГЛАВА 9

СУШКА

Под высушиванием понимается процесс удаления влаги из твердых и жидких материалов. Конечным продуктом сушки является твердое сыпучее вещество.

Аппарат, в котором происходит процесс сушки, называется сушилкой, или сушильным аппаратом, а совокупность сушильного аппарата со всеми приданными ему вспомогательными аппаратами — сушильной установкой. В зависимости от агрегатного состояния высушиваемых веществ различают сушильные аппараты для твердых веществ и для жидкостей. По способу высушивания сушилки делятся на контактные и воздушные. В первом случае высушиваемое вещество располагается непосредственно на обогреваемой поверхности, во втором — высушивание производится током газа-теплоносителя, каковым чаще всего является воздух.

Сушка твердых веществ

Твердые лекарственные вещества бывают так же чувствительны к высокой температуре, как и жидкие. Например, лекарственное растительное сырье может лишиться части своих действующих веществ. При неправильной сушке органов животных могут инактивироваться содержащиеся в них гормоны и ферменты. Изменения возможны и при сушке химико-фармацевтических препаратов в случае подготовки их к таблетированию (потеря кристаллизационной воды, спекание, расплавление). Таким образом, температура и скорость сушки являются существенными факторами, влияющими на доброкачественность высушиваемых веществ. Высушивание твердых веществ производится как в контактных, так и в воздушных сушилках.

Теоретические основы сушки

Процесс сушки твердых лекарственных веществ в значительной степени зависит от характера связи удаляемой влаги с материалом.

ФОРМЫ И ВИДЫ ВЛАГИ. При классификации форм и видов связи влаги с материалом исходят из физической природы связи, определяющей ее качественные признаки, и из энергии связи, отражающей количественные признаки. Под энергией связи понимается энергия, которую надо затратить в условиях постоянства температуры и влагосодержания для отрыва от материала 1 моля воды. Под влагосодержанием материала понимается его влажность на абсолютно сухое вещество. Влагосодержание имеет размерность: кг влаги/кг материала. Для свободной воды энергия связи равна нулю.

Различают следующие формы и виды связи влаги с материалом: 1) химическую связь, которая характеризуется гидратной или кристаллизационной; эта влага в процессе сушки обычно не удаляется; 2) физико-химическую связь, которая характерна для всех видов внутриклеточной влаги: а) адсорбционно-связанной; б) осмотически-удержанной (влага набухания); в) структурной влаги; 3) физико-механическую связь, которая охватывает влагу макрокапилляров ($r > 10^{-5}$ см) и влагу микрокапилляров ($r < 10^{-5}$ см).

Основанием для деления капилляров на макро- и микрокапилляры является соизмеримость длины свободного пробега молекулы пара с радиусом капилляра.

Энергия физико-механической связи равна нулю (это свободная влага), химическая форма отличается резким увеличением энергии связи.

Независимо от характера связи влагу, прочно связанную с материалом, называют гигроскопической. Эта влага не может быть полностью удалена из материала путем сушки. Влага, удаляемая из материала в условиях тепловой сушки, называется свободной. Путем значительного увеличения температуры воздуха и снижения его относительной влажности можно удалить еще некоторую часть гигроскопической влаги. Эту часть влаги, которую еще можно удалить сушкой, называют связанной влагой.

При сушке твердых веществ обычно удаляют капиллярную и внутриклеточную влагу. Под капиллярной понимается влага, которая наполняет многочисленные макро- и микрокапилляры, пронизывающие массу суховоздушного растительного сырья или твердых тел зернистого строения. С внутриклеточной влагой приходится иметь дело при сушке эндокринного сырья и свежесобранных лекарственных растений.

МЕХАНИЗМ СУШКИ. Механизм сушки капилляропористых тел определяется закономерностями массопереноса внутри тел и на границе

раздела между твердой и газообразной фазами. Механизм внутреннего массопереноса определяется формой связи влаги с материалом: структурой капилляропористого тела и режимом сушки.

Внутри капилляропористых тел в ходе их сушки могут наблюдаться следующие виды переноса влаги: 1) диффузия жидкости; 2) диффузия пара; 3) молекулярный и конвективный перенос жидкости и пара; 4) проталкивание жидкости благодаря расширению заземленного воздуха при повышении температуры; 5) эффузия (молекулярное течение) пара в микрокапиллярах ($r < 10^{-5}$ см). Под эффузией понимается направленное, а не хаотическое (как при диффузии) движение молекул пара, причем ее особенность — перенос веществ от менее нагретых мест микрокапилляров к более нагретым. Эффузия возникает именно в микрокапиллярах, т. е. когда длина свободного пробега молекул пара соизмерима с радиусом капилляров; 6) тепловое скольжение пара в макрокапиллярах ($r > 10^{-5}$ см), возникающее при наличии перепада температуры по длине стенок капилляра и состоящее в том, что у поверхности стенок капилляра влажный воздух движется не против потока тепла, а по оси капилляра — в направлении потока тепла.

Проявление перечисленных видов переноса влаги в процессе сушки зависит от режима процесса и свойств высушиваемого материала.

На границе раздела фаз и вблизи от поверхности твердого тела в мягких условиях сушки ($t < 100^\circ\text{C}$) механизм массопереноса остается в основном молекулярным. По мере удаления от поверхности тела возрастает доля конвективного переноса массы, и в центре потока этот механизм становится преобладающим.

КИНЕТИКА СУШКИ. Процесс сушки, как и массообменные процессы, выражается уравнением массопередачи, объединяющим молекулярную и конвективную диффузии:

$$W = KF(P_M - P_\Pi),$$

где W — количество испарившейся влаги; K — коэффициент массопередачи; F — поверхность раздела фаз; P_M — давление паров влаги у поверхности материала; P_Π — парциальное давление паров в воздухе.

Движущая сила процесса сушки определяется разностью давления паров влаги у поверхности материала P_M и парциального давления паров в воздухе P_Π , т. е. $P_M - P_\Pi$. Чем больше эта разница, тем интенсивнее идет процесс испарения влаги. При $P_M - P_\Pi = 0$ наступает равновесие в процессе обмена влагой между материалом и средой. Этому состоянию соответствует устойчивая влажность материала, называемая равновесной влажностью, при которой процесс сушки прекращается.

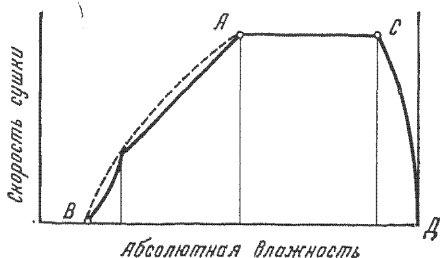
Скорость сушки U определяется количеством влаги W , испаряемой с единицы поверхности F высушиваемого материала за единицу времени:

$$U = \frac{W}{F\tau} \text{ кг/м}^2 \cdot \text{с}.$$

Удаление влаги происходит за счет испарения ее с поверхности (внешняя диффузия). Вместо испарившейся влаги под действием капиллярных сил к поверхности устремляется влага из внутренних слоев материала (внутренняя диффузия). Вначале испаряющаяся с поверхности влага легко восполняется притоком ее изнутри. В этот период высушиваемое вещество покрыто влажной пленкой и процесс поверхностного испарения можно сравнить с испарением без кипения со свободного зеркала жидкости.

По мере уменьшения влаги в материале его поверхность будет постепенно освобождаться от жидкой пленки, обнажаясь при этом. В данный период с поверхности будет испаряться лишь та влага, ко-

Рис. 64. Диаграмма процесса сушки. Объяснение в тексте.



торая силами внутренней диффузии доставляется из глубинных слоев по капиллярам. По мере продолжающегося испарения влага все с большим трудом поступает к поверхности. В это время на скорость диффузии, что равнозначно скорости сушки, начинают оказывать влияние природные свойства материала и его способность задерживать влагу. В дальнейшем начинает прогреваться верхний слой высушиваемого материала. Вследствие этого часть влаги испаряется уже в капиллярах, не успев достигнуть поверхности. В этот момент свойство материала задерживать влагу проявляется особенно сильно. Продолжающееся падение скорости сушки продолжается до стадии равновесного содержания влаги в материале.

Процесс сушки может быть изображен в виде кривой, нанесенной на диаграмму с координатами: скорость сушки — влагосодержание (рис. 64). Из диаграммы видно, что кривая сушки имеет несколько отрезков. Отрезок СД соответствует периоду прогрева материала, является кратковременным и характеризуется неустановившимся состоянием процесса. Скорость сушки возрастает и к концу периода прогрева достигает максимальной величины. Отрезок СА представляет собой прямую линию, параллельную оси абсцисс, которая соответствует периоду постоянной скорости сушки (период внешней диффузии). В этот начальный период сушки внутренняя диффузия настолько интенсивна, что обеспечивает поступление к поверхности более чем достаточного количества влаги. Поэтому при неизменном состоянии окружающего воздуха и постоянной температуре сушки количество паров, удаляемых с постоянной поверхности испарения, в этом случае будет одним и тем же. Точка А — начальная точка периода падающей скорости сушки, иначе говоря, критическая точка процесса сушки. В этот период скорость сушки полностью зависит от скорости диффузии влаги изнутри. Вначале скорость внутренней диффузии падает более или менее равномерно, поэтому и скорость сушки в данный отрезок времени снижается равномерно (равномерно падающая скорость сушки). Поэтому кривая отрезка АВ вначале имеет вид прямой линии и только потом переходит в кривую, характеризующую неравномерно падающую скорость сушки, которая, как отмечалось выше, соответствует процессу углубления поверхности испарения, когда влага начинает испаряться уже в капиллярах.

Конец сушки (равновесное влагосодержание) на кривой обозначен точкой В. Необходимо указать, что вначале к поверхности испарения подводится капиллярная влага как вполне свободная. Что касается внутриклеточной влаги, то она приходит в движение только после полного или частичного испарения капиллярной влаги. Стенки клеток проницаемы для воды и водяного пара.

Продолжительность процесса сушки, а следовательно, и производительность ее зависят от скорости сушки. Скорость сушки является равнодействующей многих факторов. Главными из них являются: 1) природные особенности высушиваемого вещества — его структура, характер

связи с водой, химический состав и т. д.; 2) общая поверхность высушиваемого материала, зависящая от размера кусков, толщины слоя. Чем больше поверхность высушиваемого материала, тем быстрее протекает сушка; 3) количество влаги, подлежащее удалению; 4) влажность и температура воздуха. Чем выше температура воздуха и ниже его относительная влажность, тем быстрее протекает сушка; 5) скорость движения теплоносителя. Чем с большей скоростью проходит теплый воздух в сушилках, тем интенсивнее теплообмен между ним и высушиваемым веществом; 6) интенсивность перемешивания высушиваемого материала. Чем лучше перемешивается материал, тем больше активная поверхность испарения и тем быстрее, следовательно, протекает сушка.

Теплоноситель — нагретый воздух — представляет собой смесь сухого воздуха и водяного пара. Принося с собой тепло, воздух отдает его влажному веществу. Одновременно в воздух переходят пары влаги, выделившиеся из высушиваемого вещества. Однако способность воздуха насыщаться водяным паром не беспредельна, а ограничена вполне определенными величинами при данной температуре и данном давлении. За пределами насыщения пары выпадают из воздуха в виде тумана, что влечет за собой увлажнение вещества.

Способность воздуха выполнить задачи сушки определяется следующими параметрами: абсолютной и относительной влажностью, влагосодержанием и теплосодержанием влажного воздуха.

Абсолютной (или объемной) влажностью воздуха называется масса в килограммах водяных паров, содержащихся в 1 м³ влажного воздуха.

Относительной влажностью воздуха называется отношение абсолютной влажности к максимально возможному количеству пара в 1 м³ воздуха при тех же температурах и давлении. Относительная влажность характеризует степень насыщения воздуха влагой.

Влагосодержанием воздуха (x) называется количество водяного пара в килограммах, приходящееся на 1 кг абсолютно сухого воздуха. Величина x характеризует относительный весовой состав влажного воздуха.

Теплосодержание влажного воздуха (i) представляет собой сумму теплосодержания сухого воздуха и водяного пара, находящегося в нем.

Приняв обозначения: $\gamma_{\text{п}}$ — относительная плотность водяного пара, находящегося во влажном ненасыщенном воздухе, в кг/м³; $\gamma_{\text{н}}$ — относительная плотность водяного пара при полном насыщении воздуха в кг/м³; $P_{\text{п}}$ — парциальное давление водяного пара при фактическом содержании во влажном воздухе в Н/м²; $P_{\text{н}}$ — парциальное давление водяного пара при полном насыщении влажного воздуха в Н/м²; $G_{\text{п}}$ — масса водяного пара во влажном воздухе; $G_{\text{св}}$ — масса сухого воздуха в том же объеме; $M_{\text{п}}$ и $M_{\text{с}}$ — величины молекулярных масс водяного пара и сухого воздуха; P — полное давление влажного воздуха в Н/м², можно составить следующие уравнения.

1. Для относительной влажности воздуха:

$$\varphi = \frac{\gamma_{\text{п}}}{\gamma_{\text{н}}} = \frac{P_{\text{п}}}{P_{\text{н}}} \text{ Н/м}^2,$$

т. е. относительная влажность определяется как отношение плотностей или, поскольку плотность пара пропорциональна его парциальному давлению в смеси, как отношение парциального давления паров воды, находящихся в воздухе, к давлению насыщенного водяного пара при данной температуре.

2. Для влагосодержания воздуха:

$$x = \frac{G_{\text{п}}}{G_{\text{св}}} = \frac{M_{\text{п}}}{M_{\text{с}}} = \frac{P_{\text{п}}}{P - P_{\text{п}}},$$

Из формулы относительной влажности следует:

$$P_n = \varphi P_n.$$

Подставляя значение P_n и величины молекулярных масс, получим следующую зависимость влагосодержания воздуха от его относительной влажности:

$$x = 0,622 \frac{\varphi P_n}{P - \varphi P_n}, \text{ кг водяного пара/кг сухого воздуха,}$$

где 0,622 представляет собой частное от деления 29,27 (газовая постоянная сухого воздуха) на 47,06 (газовая постоянная водяного пара).

3. Для теплосодержания влажного воздуха:

$$j = 1000t + 1970tx + 2493 \cdot 10^3 x, \text{ Дж/кг сухого воздуха,}$$

где t — температура влажного воздуха в $^{\circ}\text{C}$; x — влагосодержание в кг влаги/кг сухого воздуха; 1000 — теплоемкость сухого воздуха; 1970 — теплоемкость водяного пара; $2493 \cdot 10^3$ — скрытая теплота парообразования при 0°C . Если за единицу количества тепла принята 1 ккал, эта формула примет вид:

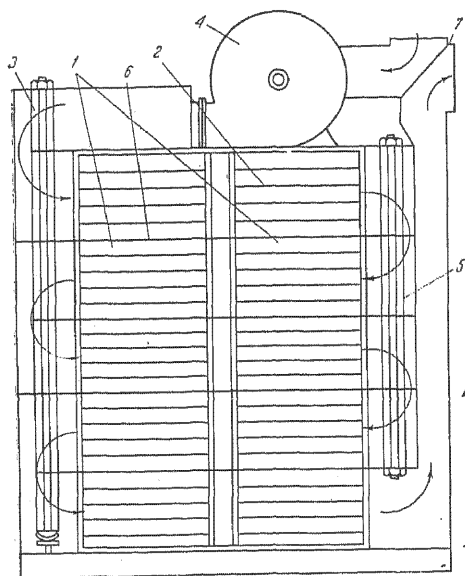
$$j = 0,24t + 0,46tx + 595x \text{ ккал/кг сухого воздуха.}$$

где t — температура влажного воздуха в $^{\circ}\text{C}$; 0,24 ккал/кг $^{\circ}\text{C}$ — теплоемкость сухого воздуха; 0,46 ккал/кг $^{\circ}\text{C}$ — теплоемкость водяного пара; x — влагосодержание в кг влаги/кг сухого воздуха; 595 ккал/кг — скрытая теплота парообразования при $^{\circ}\text{C}$.

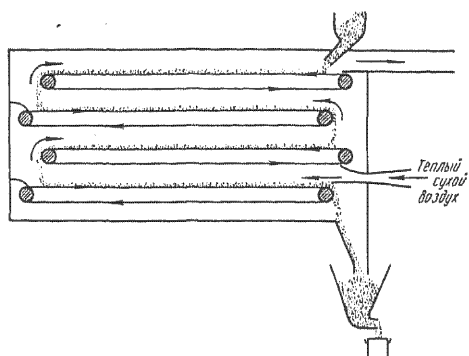
Параметр φ характеризует способность воздуха поглощать воду, испаряемую из влажного вещества, т. е. способность воздуха уносить пары из сушилки. Совершенно очевидно, что нужно стремиться к тому, чтобы значение φ было наименьшим при входе воздуха в сушилку и наибольшим при выходе из нее. Однако значение φ не следует особенно близко подводить к единице во избежание опасности конденсации паров и, следовательно, отсыревания уже сухого вещества. Температуру, при которой воздух данного состояния, охлаждаясь при постоянном влагосодержании, становится полностью насыщенным, называют точкой росы. При температуре точки росы дальнейшее охлаждение влажного воздуха ведет к выпадению из него влаги, что практически и наблюдается в виде росы, выпадающей на холодных предметах. Параметром j характеризуется количество тепла, доставляемое воздухом, которое расходуется на нагревание вещества и испарение содержащейся в нем влаги. Параметр x является основным при расчете сушилок.

ВОЗДУШНЫЕ СУШИЛКИ. Шкафные сушилки. Простейшей воздушной сушилкой является сушильный шкаф. Сушка в таких шкафах проходит неравномерно. В то время, когда на нижней полке материал уже высох, на верхней он еще влажный. Досушивая материал на верхней полке, мы тем самым будем перегревать его на нижней. В связи с этим решетки с материалом приходится время от времени менять местами.

Значительно более рациональными являются сушилки с принудительной циркуляцией воздуха-теплоносителя, например многокамерный сушильный шкаф (рис. 65). Внутри шкафа имеются две стойки 1 с набором выдвижных решеток 2. Калориферы 3 и 5 установлены вертикально по боковым стенкам внутри шкафа. Воздух в сушилку нагнетается вентилятором 4. Проходя через калорифер 3, он идет вдоль ряда верхних полок, отгороженных от нижележащих перегородкой 6. Дойдя до противоположной стенки, воздух подогревается калорифером 5 и возвращается назад к калориферу 3 по нижележащей камере, отгороженной перегородкой 6. После подогрева ток воздуха направляется к калориферу 5 вдоль следующей камеры и т. д., пока не дойдет до нижней камеры.



◀ Рис. 65. Многокамерный сушильный шкаф. Обьяснение в тексте.



▲ Рис. 66. Схема многоярусной ленточной сушилки.

Отсюда воздух, насыщенный водяными парами, выводится наружу через шахту в правой части шкафа. С помощью заслонки 7 часть влажного, но теплого воздуха можно примешивать к свежему воздуху.

Ленточные сушилки. Представляют собой бесконечную ленту из металлической сетки, движущуюся внутри камеры. Эти сушилки могут быть прямоточные и с противотоком. В сушилках с прямым потоком высушивание происходит на первых участках ленты. Далее почти высушенный материал приходит в соприкосновение только с охлажденным и влажным воздухом, что исключает перегрев материала. В сушилках с противотоком свежий воздух встречается с уже подсушенным материалом, а затем движется к влажному материалу и в охлажденном и влажном состоянии застает совсем сырой материал. Этим достигается лучшее насыщение воздуха и максимальное использование его теплоты. Высушенный материал имеет меньшую влажность, чем при прямом потоке. Недостаток — возможность перегрева.

Ленточные сушилки могут быть одноярусные и многоярусные. В одноярусной сушилке материал лежит, не перемешиваясь, что ухудшает сушку. В многоярусных сушилках (рис. 66) материал пересыпается с ленты на ленту и хорошо перемешивается. Длина такой сушилки значительно меньше.

В фармацевтическом производстве для сушки свежего растительного сырья нашли широкое применение отечественные пятиленточные сушилки СПК-30 и СПК-45 (сушилки паровые калориферные). Они состоят из 5 сетчатых ленточных транспортеров, натянутых на барабаны. Между ветвями каждого транспортера расположены батареи калориферов. Ширина ленты у СПК-30 1,25 м, длина около 5 м, общая рабочая площадь сети 30 м² (у СПК-45 она составляет 45 м²). Сырье с подающего транспортера поступает на верхний транспортер; движется оно со скоростью 0,2 м/мин; с одной ленты на другую пересыпается с помощью специальных направляющих козырьков; для перемешивания сырья устанавливаются ворошители. Воздух проходит снизу вверх последовательно все зоны, нагреваясь 5 раз в калориферах. Пар давлением 3—5 ат поступает параллельно в первый и второй калориферы; из второго он последовательно проходит через третий, четвертый и пятый калори-

феры. Конденсат отводится от первого (на первой ленте было наиболее влажное сырье и, следовательно, больший расход тепла) и пятого калориферов. Воздух отсасывается из сушилки осевым вентилятором.

Аэрофонтанные сушилки

Аэрофонтанной называют сушку твердых веществ в кипящем (псевдосжиженном) слое. При этом способе сушки происходит быстрое выравнивание температур твердых частиц и сушильного агента и достигается интенсивный тепло- и массообмен между твердой и газовой фазами, в результате чего сушка заканчивается в течение нескольких минут. При сушке в кипящем слое в качестве сушильных агентов применяют топочные газы и воздух. Принципиальная схема сушки в кипящем слое показана на рис. 67. В камере смещения 2 топочные газы смешиваются с воздухом, нагнетаемым вентилятором 1, и поступают в нижнюю часть сушилки, представляющей собой цилиндрическую или прямоугольную сушильную камеру 3 с газораспределительной решеткой 4. Высушиваемый материал подается шнеком 5 в верхнюю часть камеры 3 и образует кипящий слой в восходящем токе газа, проходящего сквозь отверстия решетки 4. Высушенный материал пересыпается через порог 6 в сборник 7. Твердые частицы, уносимые потоком сушильного агента, отделяются в циклоне 8. Аэрофонтанная сушка непригодна для материалов, трудно поддающихся псевдосжижению и легко истирающихся, так как в этом случае резко увеличивается унос твердых частичек.

Сушка инфракрасными лучами

Инфракрасные лучи — невидимые лучи с длиной волны от 0,76 до 400 мкм. Они примыкают к красному участку видимой части спектра и заполняют область между ним и самыми короткими радиоволнами. Инфракрасное теплонизлучение способствует более интенсивному удалению влаги и в этом отношении имеет некоторые преимущества перед

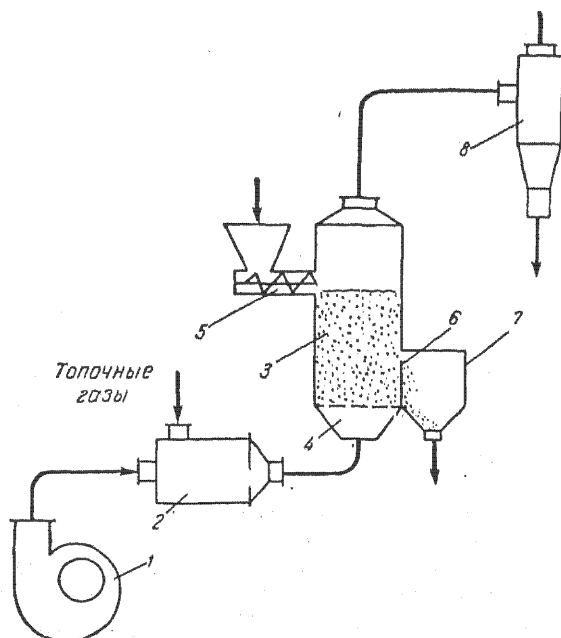


Рис. 67. Сушилка с кипящим (псевдосжиженным) слоем. Объяснение в тексте.

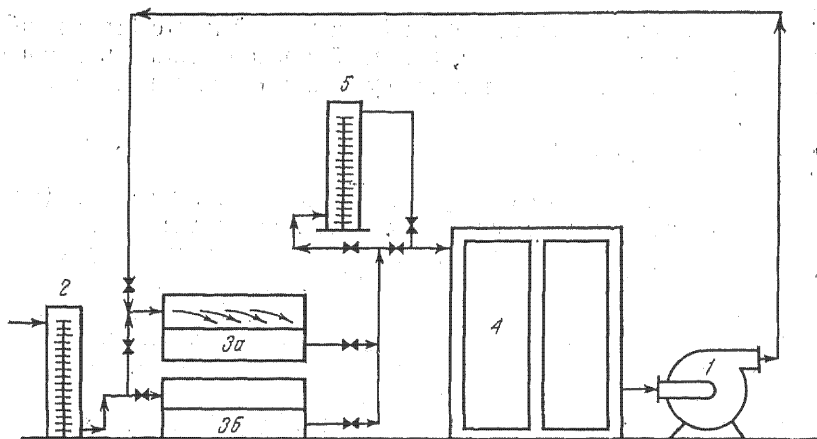


Рис. 68. Сушилка с силикагельными колонками. Объяснение в тексте.

обычной воздушной сушкой. К тому же инфракрасные радиационные сушилки более компактны. Инфракрасная сушка нашла применение при сушке гранулята, но, несомненно, область ее применения в будущем значительно расширится.

Сушка токами высокой частоты

Сушка токами высокой частоты, или сушка с диэлектрическим нагревом, в настоящее время широко используется при сушке различных диэлектриков: пластических масс, смол, древесины и др. Этот метод сушки весьма перспективен для фармацевтического производства и применяется при сушке гранулята. Принцип диэлектрического нагревания заключается в свойстве молекул диэлектрика поляризоваться под действием электрического поля. Скорость поляризации молекул зависит от того, как часто электрическое поле меняет свое направление на прямо противоположное. При небольших частотах невелико и число поворотов молекул в единицу времени. С увеличением частоты возрастает и количество поворотов молекул. Повороты молекул, сопровождаемые внутренним трением, требуют некоторой затраты энергии электрического поля, которая при этом превращается в тепло. Поэтому с увеличением частоты будет возрастать и количество выделенного тепла.

Применяя диэлектрическое нагревание, влагу удастся удалить при сравнительно низкой температуре, причем сушка проходит быстро, одновременно и равномерно по всей толщине высушиваемого материала. Ценным моментом является также возможность осуществления избирательного нагревания отдельных компонентов, входящих в неоднородный материал, что достигается путем подбора частоты колебаний.

Сорбционная сушка

Удалять влагу из влажных тел можно и без подвода тепловой энергии. В частности, влага может быть удалена путем ее поглощения адсорбентами. На рис. 68 представлена схема работы шкафной сушилки с силикагельными адсорбентами. Силикагель — обезвоженный и прокаленный гель кремниевой кислоты ($\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$), обладающий высокими адсорбционными свойствами. Воздух, всасываемый в установку с помощью насоса 1, последовательно проходит через калорифер 2, где

подогревается, затем через силикагельную колонку 3а и в совершенно сухом состоянии поступает в камеры сушилки 4. Влажный воздух из сушилки направляется в силикагельную колонку 3а, где освобождается от влаги и после подогрева в калорифере 5 возвращается в сушилку. Таким образом создается непрерывная циркуляция сухого нагретого воздуха, обеспечивающего быструю сушку гранулята (в течение 1—2 ч). В сушильной установке обычно бывают две силикагельные колонки, работающие поочередно. Когда колонка 3а утратит свою адсорбционную способность, в работу включается адсорбер 3б, а адсорбер 3а подвергается регенерации, которая проводится путем прокаливания силикагеля при температуре до 300 °С. При этом полностью восстанавливается как его структура, так и адсорбционная способность. Шкафные сушилки с силикагельными колонками в фармацевтическом производстве нашли применение при сушке гранулята. Силикагельные колонки с равным успехом могут быть использованы для сушки веществ, удерживающих ценные экстрагенты (спирт, эфир и др.). В этом случае силикагелем будет адсорбироваться смесь паров воды с экстрагентом. После того как будет полностью использована адсорбционная активность силикагеля, через отключенную колонку пропускается пар. Проходя через слой силикагеля, пар десорбирует адсорбтив (например, спирт) и уносит его в конденсатор. Освобожденный от адсорбтива адсорбент регенерируется путем прокаливания.

Ультразвуковая сушка

Наряду с описанными способами в практику фармацевтических производств начинает внедряться сушка в акустическом поле слышимых и ультразвуковых волн. Установлено, что для эффективной сушки с помощью ультразвука наиболее подходящими частотами являются 6—8 кГц.

Физическая сущность звуковой сушки до сих пор остается неясной, однако имеется ряд рабочих гипотез, обосновывающих частные случаи.

На рис. 69 изображена ультразвуковая сушилка для порошкообразных материалов. Звук в ней получается с помощью сирены — газоструйного свистка. Сухой воздух, постоянно перемешивая материал, заставляет его «кипеть», образуя псевдосжиженный слой. Одна сирена расположена сбоку, максимально захватывая всю площадь. Когда высушенный материал начнет подниматься вверх, он попадет под действие акустического поля второй сирены. При этом частицы укрупняются и попадают в разгрузочный бункер.

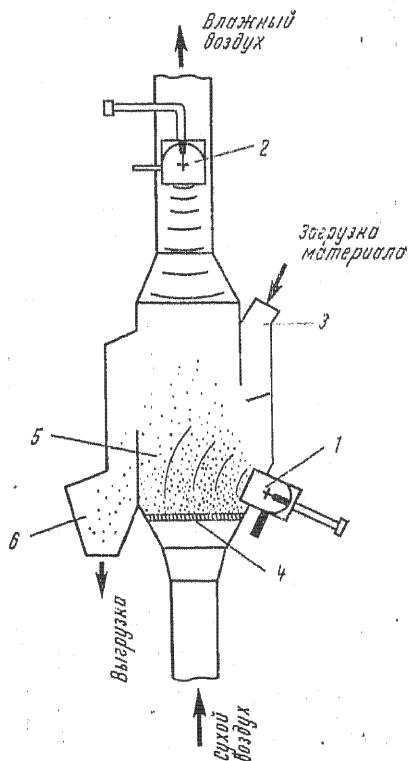


Рис. 69. Звукофицированная сушилка (с «кипящим» слоем).

1, 2 — сирены; 3 — питатель; 4 — колосниковая решетка; 5 — вертикальный цилиндр; 6 — бункер.

Сушка жидкостей

Высушивание жидкостей может производиться как в контактных, так и в воздушных сушилках.

Сушка в контактных сушилках

В контактных сушильных аппаратах высушивают предварительно сгущенные вытяжки. Как и при выпаривании, вследствие термолабильности действующих веществ высушивание проводят при пониженной температуре, которая достигается путем создания соответствующего разрежения. Качество полученного продукта (сухой экстракт) зависит от температуры нагрева. Чем сильнее перегрев высушиваемой жидкости, тем больший вред наносится продукту. Контактные сушилки могут быть периодического и непрерывного действия. К первым относятся вакуум-сушильные шкафы, ко вторым — вальцовые сушилки.

Вакуум-сушильные шкафы. Устройство сушилки показано на рис. 70. Шкаф имеет с обеих сторон дверцы 4 и 7, так что загрузка и разгрузка сушилки могут производиться одновременно с двух сторон. В дверцах имеются смотровые стекла. Вакуум создается через патрубок 2 при помощи насоса через промежуточно-включенный конденсатор и сборник. Поскольку высушиваются сгущенные вытяжки, содержащие остатки воды, может быть поставлен конденсатор смешения. Нагрев плит 5 производится паром, который вводится сверху по трубе 1; конденсат и неконденсирующиеся газы выводятся снизу через спускную трубу 6. Такое поступление пара является причиной неравномерности нагрева плит, а в связи с этим и неравномерности высушивания. В новейших конструкциях пар одновременно впускают как в верхние, так и в нижние плиты. Корпус шкафа 3 делается чугуном.

Сушку в вакуум-сушильных шкафах проводят следующим образом. Предварительно хорошо прогревают закрытый шкаф пустым, без жидкости. Образовавшийся при этом конденсат выводят из шкафа. Тем временем готовят загрузку, т. е. заполняют противни или плоские чашки высушиваемой жидкостью. Чашки следует наполнять небольшим количеством жидкости. Это предупреждает слишком высокий ее подъем и приклеивание к верхней полке. Нужно отметить, что для получения легкого, пушистого продукта пенистость при высушивании необходима. Густые жидкости намазывают тонким слоем на дно чашки, так как чем тоньше слой, тем быстрее протекает высушивание и тем более легковесным получается высушенный продукт. Намазанные чашки быстро помещают в разогретый шкаф и плотно закрывают дверцы. Включают вакуум-насос. Через смотровые стекла наблюдают за высушиванием. Если

оно происходит очень бурно, впускают воздух. Температуру высушиваемой жидкости поддерживают около 45—46 °С, затем подни-

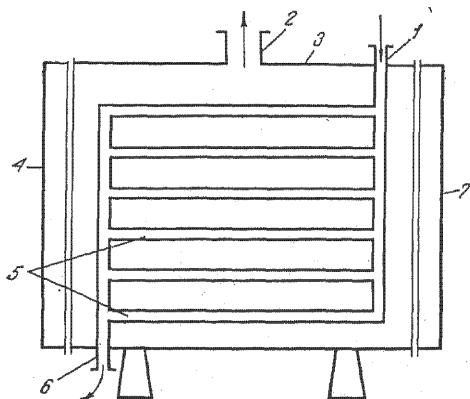
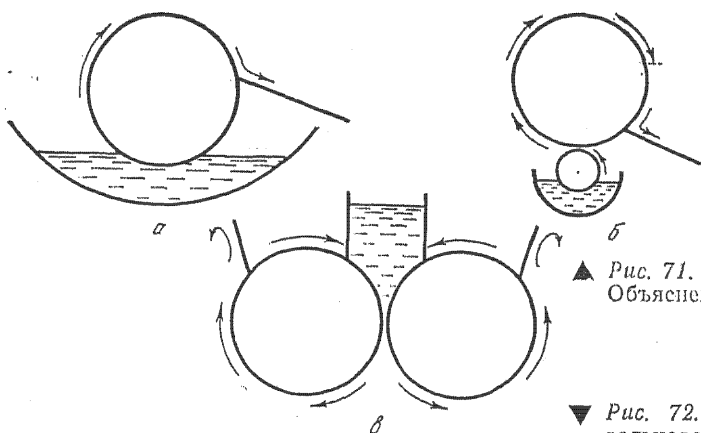
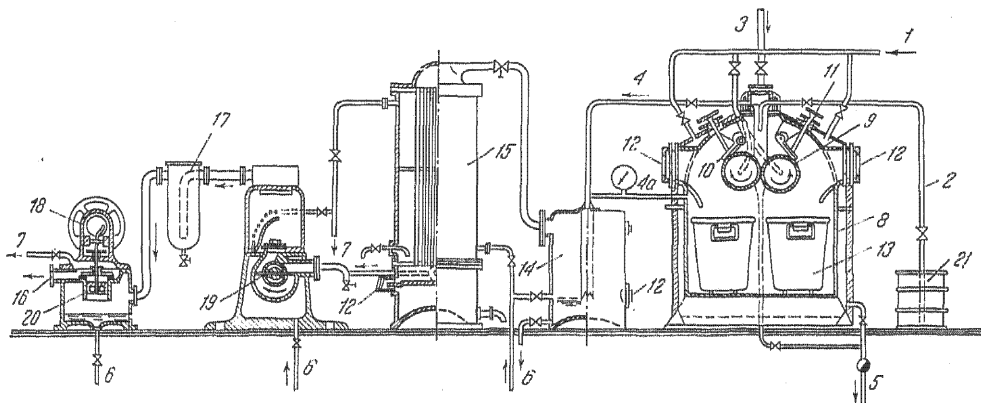


Рис. 70. Вакуум-сушильный шкаф. Объяснение в тексте.



▲ Рис. 71. Типы вальцовых сушилок. Объяснение в тексте.

▼ Рис. 72. Схема установки двух-вальцовой вакуум-сушилки. Объяснение в тексте.



мают до $55-60^{\circ}\text{C}$. Температура плит $90-95^{\circ}\text{C}$. Длительность сушки около 4 ч. Когда сушка окончена, подвод пара прекращают и шкафу дают остыть. Закрывают клапан всасывающего трубопровода и впускают воздух, выравнивая таким образом давление. Затем открывают дверцы шкафа, вынимают чашки и извлекают их содержимое.

Вакуум-сушильные шкафы являются широко распространенной сушилкой, пригодной для высушивания самых разнообразных материалов.

Вальцовые вакуум-сушилки. Представляют собой обогреваемые изнутри медленно вращающиеся металлические вальцы. Количество оборотов вальца и его температура регулируются таким образом, чтобы жидкость, нанесенная тонким слоем, высушивалась прежде, чем валец успеет завершить полный оборот. Высушенный материал с вальца снимают скребком. Известно несколько конструкций сушилок этого типа.

Одновальцовая сушилка с погруженным вальцом (рис. 71, а). Эта сушилка пригодна только для разведенных растворов или извлечений.

Одновальцовая сушилка с непогруженным вальцом (рис. 71, б). Между вальцом и жидкостью имеется питающий валик, при помощи которого может регулироваться слой жидкости. Исключен перегрев. Эта сушилка рациональнее, чем предыдущая.

Двухвальцовая сушилка (рис. 71, в; 72). Вальцы вращаются в противоположные стороны. Высушиваемая жидкость подается в просвет между ними. Толщина слоя определяется расстоянием между вальцами. Внутри кожуха 8 вращаются два полых вальца 9, обогреваемые

мых изнутри паром, поступающим по паропроводу 1. Одновременно пар подается в рубашку кожуха, благодаря чему предупреждаются охлаждение и конденсация паров на поверхности кожуха. Конденсат из вальцов и паровой рубашки выводится через конденсационный горшок в трубу 5. Вытяжка засасывается в сушилку из сборника 21 по трубопроводу 2 благодаря вакууму в линии 4. Высушенная корочка сухого экстракта снимается скребками 10, которые прижимаются к вальцам при помощи винтов 11. Сухой экстракт ссыпают в приемник 13. За процессом сушки наблюдают через смотровые стекла 12. Пары отсасывают из сушилки через трубу 4а. Вначале они поступают в пылеуловитель 14, а затем направляются в трубчатый конденсатор 15, охлаждаемый (как и пылеуловитель) холодной водой, поступающей из трубопровода 6. Теплая вода вытекает через трубу 7. За образованием конденсата наблюдают через смотровое стекло 12. Из сборника конденсатора 15 при помощи ротора 19 воздушного вакуум-насоса выкачивают воздух, который через предохранительный горшок выхлопа 17 попадает в мокро-воздушный насос 18, поршнем которого 20 воздух выбрасывается в атмосферу через патрубок 16. Охлаждающая насосы вода поступает из водопровода 6 и выводится по трубам 7. Сушильные вальцы в сушилке вращаются со скоростью 4—8 об/мин. Таким образом, продолжительность сушки колеблется в пределах 15—7½ с. Производительность 40—50 кг/м² в 1 ч при условии, что в сушилку подается предварительно упаренная вытяжка (30—50%).

Распылительная сушка

Для жидкостей, содержащих особо чувствительные к высокой температуре вещества, продолжительность сушки 8 с (в вальцовых сушилках) является весьма заметной. В этих случаях более пригодны воздушные сушилки, в которые жидкость вводится в распыленном состоянии.

Распылительные (туманные) сушилки бывают разных конструкций и различаются главным образом по приспособлению для распыления. Для фармацевтических целей более пригодны сушилки с дисками. Устройство такой сушилки показано на рис. 73. Вытяжка для высушивания из сборника 1 поступает в сушильную камеру 3 на распылительный

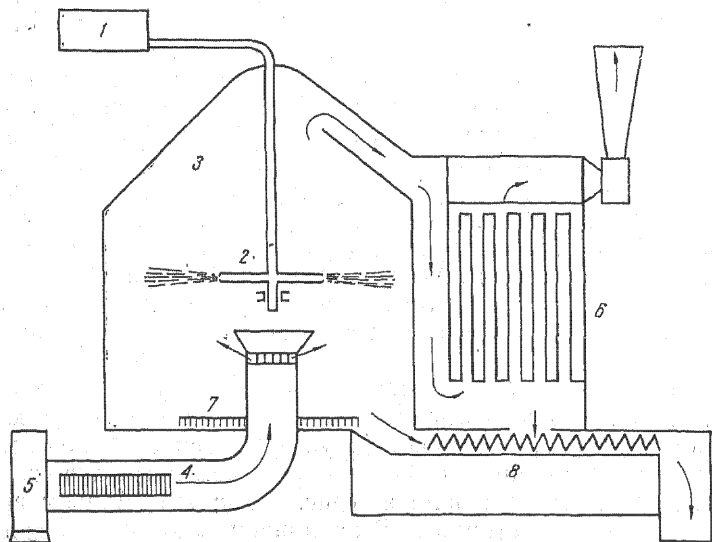


Рис. 73. Распылительная сушилка. Объяснение в тексте.

диск 2, вращающийся со скоростью до 20 000 об/мин. Благодаря центробежной силе жидкость сбрасывается с диска с огромной скоростью и, распыляясь на мельчайшие капли, образует вокруг диска горизонтальную зону тумана. Диаметр капель при этом 10—50 мкм, так что суммарная поверхность 1 л распыленной жидкости может достигнуть 600 м². Воздух всасывается в сушилку с помощью вентилятора 5. Пройдя через паровой калорифер 4, воздух в горячем состоянии поступает в камеру ниже вращающегося диска и устремляется снизу вверх через полосу тумана. Вследствие больших поверхностей происходит весьма энергичное испарение влаги. Капельки жидкости за 0,01—0,04 с превращаются в сухие частички. Температура вводимого воздуха обычно достигает 150°C. Однако перегрев жидкости исключается, во-первых, вследствие весьма краткой экспозиции сушки и, во-вторых, потому, что частички не могут принять более высокой температуры, пока в них еще имеется влага. Перегрев высушенного продукта предупреждается также тем, что воздух, пройдя зону тумана, в свою очередь охлаждается. Продукт высушивания получается в виде тонкого порошка в отличие от сушилок других типов. Попадающий на дно порошок подметается вращающимися щетками 7 и через отверстие в полу подводится к шнеку 8. Однако значительное количество высушенного вещества в виде тончайшей пыли остается суспендированным в парогазовом потоке. Этот поток течет в фильтровальную установку 6, состоящую из ряда тканевых рукавов, которые задерживают порошок. Автоматически работающие колотушки отряхивают порошок в шнек, в котором движется основная масса высушенного материала.

Сухие продукты, полученные после высушивания вытяжек, часто бывают гигроскопичными и очень быстро отсыревают, превращаясь в вязкие, спекшиеся массы. В связи со сказанным нужно различать сушку влажных и гигроскопических веществ. У влажных веществ вся влага является свободной и поэтому, если есть необходимость, может быть полностью удалена при высушивании. Что касается гигроскопических веществ, то они вследствие некоторого сродства к влаге всегда содержат определенное ее количество, находящееся в равновесном состоянии с влажным воздухом. Если из такого вещества удалить всю влагу, то при соприкосновении с воздухом высушенное гигроскопическое вещество будет поглощать влагу из воздуха до тех пор, пока не приобретет «гигроскопическую» влажность. Такое переходное влагосодержание, после которого следует влажное состояние, называют гигроскопической точкой. Поэтому при сушке растительных вытяжек необходимо знать, насколько гигроскопичным является сухой экстракт и какова его гигроскопическая точка. Если сушку проводят ниже гигроскопической точки, сухие экстракты нужно принимать в закрытые сборники или немедленно после сушки помещать в плотно закрывающиеся банки и жестянки.

Сублимационная сушка

Принципиальная схема сублимационной сушки с компрессионной холодильной установкой показана на рис. 74. Камера 1 сушилки сообщается с конденсатором 2, к которому присоединены вакуум-насос 3 и холодильная установка 4 с насосом 5 для циркуляции рассола. Для непрерывного удаления из конденсатора образующегося в нем льда устанавливают два конденсатора, которые попеременно работают и размораживаются.

Высушенные продукты, получаемые при сушке возгонкой, полностью сохраняют свои качества (цвет, запах, растворимость, питательные свойства и др.) и могут храниться длительное время. В настоящее время этим способом высушивают медицинские препараты, чувствительные к

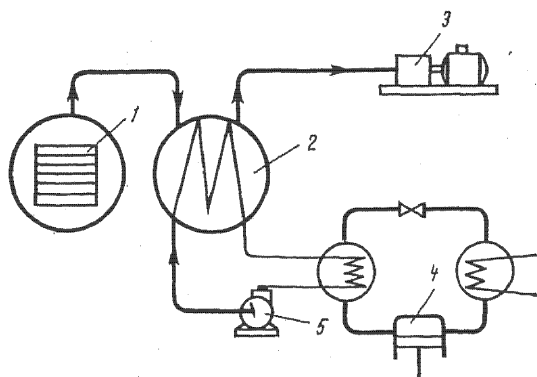


Рис. 74. Схема сублимационной сушилки. Объяснение в тексте.

нагреванию и резко ухудшающие свои качества при тепловой сушке (антибиотики, плазма крови и др.).

Ультразвуковая сушка

Процесс обвоживания жидкостей ультразвуком в принципе ничем не отличается от технологической схе-

мы получения аэрозолей (дисперсная система типа «жидкость в газе»). Применяемые устройства для генерирования звуков могут быть как аэродинамическими, так и с магнитострикционными излучателями.

Ультразвуковая сушка жидкостей зависит от их физико-химических свойств (вязкость, упругость паров, поверхностное натяжение), характеристических показателей излучательных систем, физических свойств и параметров газовой среды. Интенсификация тепло- и массообмена в этих аппаратах велика. Например, скорость испарения метанола и ацетона возрастает в 8—20 раз. Однородность образованных капель достигается при частоте 20—5 кГц с величиной капель от 50 до 1 мкм. Полученный аэрозоль при определенных условиях в сушильных установках высыхает почти мгновенно.

Обвоживание водоотнимающими веществами

Водоотнимающими веществами являются хлорид кальция, сульфат натрия, известь, серная кислота и др. Несмотря на некоторую сложность этого способа сушки и сравнительную его дороговизну, он в ряде случаев находит применение в фармацевтическом производстве. Вещества, жадно поглощающие воду, применяются, например, при абсолютировании спирта, осушении масляных извлечений, гормонов, некоторых алкалоидов, гликозидов и т. д.

ГЛАВА 10

РАСТВОРИТЕЛИ И ЭКСТРАГЕНТЫ

Изготовление лекарств и фармацевтических препаратов связано с применением в значительных количествах различных жидкостей, необходимых для растворения или извлечения фармакологически активных веществ. В зависимости от назначения эти жидкие вещества могут быть растворителями или экстрагентами.

Под растворителями подразумеваются индивидуальные химические соединения или смеси, способные растворять различные вещества, т. е. образовывать с ними однородные системы — растворы, состоящие из двух или большего числа компонентов.

На практике к растворителям относят только такие вещества, которые отвечают определенным требованиям, а именно: 1) обладают хорошей, так называемой активной, растворимостью; 2) неагрессивны к растворяемому веществу и аппаратуре; 3) отличаются минимальной токсичностью и огнеопасностью; 4) доступны и дешевы.

Под экстрагентами подразумевают растворители, используемые

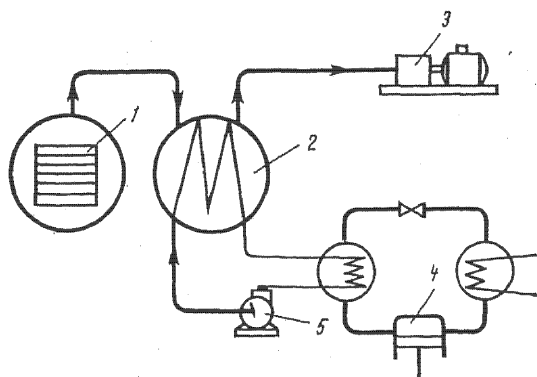


Рис. 74. Схема сублимационной сушилки. Объяснение в тексте.

нагреванию и резко ухудшающие свои качества при тепловой сушке (антибиотики, плазма крови и др.).

Ультразвуковая сушка

Процесс обвоживания жидкостей ультразвуком в принципе ничем не отличается от технологической схе-

мы получения аэрозолей (дисперсная система типа «жидкость в газе»). Применяемые устройства для генерирования звуков могут быть как аэродинамическими, так и с магнитострикционными излучателями.

Ультразвуковая сушка жидкостей зависит от их физико-химических свойств (вязкость, упругость паров, поверхностное натяжение), характеристических показателей излучательных систем, физических свойств и параметров газовой среды. Интенсификация тепло- и массообмена в этих аппаратах велика. Например, скорость испарения метанола и ацетона возрастает в 8—20 раз. Однородность образованных капель достигается при частоте 20—5 кГц с величиной капель от 50 до 1 мкм. Полученный аэрозоль при определенных условиях в сушильных установках высыхает почти мгновенно.

Обвоживание водоотнимающими веществами

Водоотнимающими веществами являются хлорид кальция, сульфат натрия, известь, серная кислота и др. Несмотря на некоторую сложность этого способа сушки и сравнительную его дороговизну, он в ряде случаев находит применение в фармацевтическом производстве. Вещества, жадно поглощающие воду, применяются, например, при абсолютировании спирта, осушении масляных извлечений, гормонов, некоторых алкалоидов, гликозидов и т. д.

ГЛАВА 10

РАСТВОРИТЕЛИ И ЭКСТРАГЕНТЫ

Изготовление лекарств и фармацевтических препаратов связано с применением в значительных количествах различных жидкостей, необходимых для растворения или извлечения фармакологически активных веществ. В зависимости от назначения эти жидкие вещества могут быть растворителями или экстрагентами.

Под растворителями подразумеваются индивидуальные химические соединения или смеси, способные растворять различные вещества, т. е. образовывать с ними однородные системы — растворы, состоящие из двух или большего числа компонентов.

На практике к растворителям относят только такие вещества, которые отвечают определенным требованиям, а именно: 1) обладают хорошей, так называемой активной, растворимостью; 2) неагрессивны к растворяемому веществу и аппаратуре; 3) отличаются минимальной токсичностью и огнеопасностью; 4) доступны и дешевы.

Под экстрагентами подразумевают растворители, используемые

при экстракции растительного или биологического материала либо при экстракции из жидкостей тех или иных ценных веществ. К растворителям, используемым в качестве экстрагентов, предъявляются дополнительные требования, вытекающие из специфических особенностей фармацевтического производства. Экстрагент должен обладать: а) избирательной (селективной) растворимостью; б) высокими диффузионными способностями, обеспечивающими хорошее проникновение его через поры частичек растительного материала и стенки клеток; в) способностью препятствовать развитию в вытяжке микрофлоры; г) летучестью, возможно низкой температурой кипения, легкой регенерируемостью. В соответствии с химической классификацией все растворители и экстрагенты подразделяются на неорганические и органические. Из класса неорганических соединений для фармацевтического производства наибольшее значение имеет вода.

Вода

При производстве лекарств и фармацевтических препаратов применяется дистиллированная или деминерализованная вода.

ДИСТИЛЛИРОВАННАЯ ВОДА (AQUA DESTILLATA)

Качество дистиллированной воды регламентируется ГФХ. Она должна быть бесцветной, прозрачной, без запаха и вкуса и иметь рН в пределах 5,0—6,8. Остаток после выпаривания 100 мл воды и высушивания до постоянной массы не должно превышать 0,001%. Реакции на хлориды, сульфаты, кальций, тяжелые металлы, нитраты и нитриты должны быть отрицательными. Содержание аммиака — не более 0,00002%. При кипячении в течение 10 мин 100 мл воды с 2 мл разведенной серной кислоты и 1 мл 0,01 н. раствора перманганата калия вода должна остаться окрашенной в розовый цвет (восстанавливающие вещества). После взбалтывания воды с равным объемом известковой воды в хорошо закупоренной склянке, наполненной доверху, вода в течение часа должна оставаться прозрачной (угольный ангидрид).

О том, что даже хорошая питьевая вода резко отличается от официальной, можно судить хотя бы по тому, что она в среднем имеет жесткость, равную 10°. Одному градусу жесткости соответствует содержание в 1 л воды 10 мг солей, определяющих жесткость воды в пересчете на СаО. Таким образом, при 10° жесткости в питьевой воде может содержаться 0,01% минеральных веществ, обуславливающих жесткость. Если даже исключить возможность химического взаимодействия примесей в воде с лекарственными веществами, то и в этом случае минеральные вещества будут причиной помутнения спиртово-водных растворов и извлечений вследствие выпадения солей кальция и магния. Выделение солей, обуславливающих жесткость, происходит медленно и может протекать в профильтрованных препаратах, разлитых в бутылки и склянки.

В воде как растворителю и экстрагенту может быть дана следующая оценка.

1. Большинство важнейших действующих веществ (соли алкалоидов, гликозиды, гормоны, сапонины, дубильные вещества, слизи и др.) в воде растворимы, а потому ею извлекаются достаточно полно.

2. Вода хорошо проникает через клеточные стенки, если они не питаны жироподобными или иными гидрофобными веществами.

3. Вода может быть причиной гидролиза действующих веществ. Гидролиз усиливается действием ферментов, а также при нагревании.

4. Вода не обладает антисептическими свойствами, а потому водные растворы и вытяжки, особенно если они содержат белковые, слизистые

и подобные им вещества, очень быстро становятся средой для развития микроорганизмов. В частности, в них интенсивно развиваются микроорганизмы и прорастают плесени, вызывающие образование кислот (растворы и извлечения «прокисают», приобретают гнилостный запах).

5. Вода в фармакологическом отношении индифферентна.

6. Вода улетучивается нелегко и в случае ее удаления из вытяжки выпаривание (во избежание разложения термолабильных веществ) необходимо проводить под вакуумом.

7. Вода негорюча.

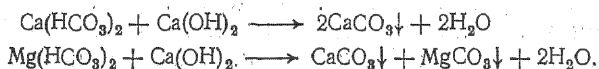
8. Вода находится повсеместно и в дистиллированном виде доступна любому фармацевтическому производству.

Таким образом, вода как растворитель и экстрагент имеет широкий диапазон.

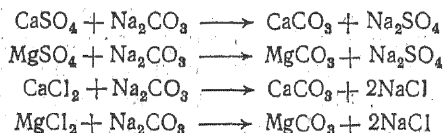
Дистиллированную воду в городских аптеках и на фармацевтических предприятиях получают путем перегонки питьевой воды, поступающей из городской водопроводной сети. В сельских аптеках ее получают из водоисточников другого происхождения (реки, колодцы и пр.) после предварительной подготовки, заключающейся в освобождении как от растворенных, так и механически- и коллоидно-взвешенных примесей.

ВОДОПОДГОТОВКА. В зависимости от характера примесей водоподготовка может состоять из следующих операций.

Умягчение воды. Доступным для каждой аптеки является известково-содовый способ умягчения воды. Сущность его заключается в том, что в воду вводят раствор гидрата окиси кальция $\text{Ca}(\text{OH})_2$ и раствор кальцинированной соды Na_2CO_3 . Под действием гидрата окиси кальция удаляется временная (карбонатная) жесткость, так как кальция и магния гидрокарбонаты переходят в карбонаты и выпадают в осадок:



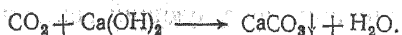
Под влиянием натрия карбоната выпадают соли постоянной (некарбонатной) жесткости — сульфаты, хлориды и другие соли кальция и магния:



Поскольку магния карбонат несколько лучше растворяется в воде, чем кальция карбонат, который почти нерастворим, часть гидрата окиси кальция расходуется на перевод магния карбоната в нерастворимую в воде гидроокись:



Гидрат окиси кальция связывает также находящуюся в воде углекислоту:



Необходимое для умягчения 1 л воды количество реагентов может быть рассчитано, если будет известен анализ используемой воды. Количество негашеной извести (в миллиграммах) рассчитывают по формуле:

$$\text{CaO} = \frac{10(\text{Ж}_1 + 1) + 1,4\text{MgO} + 1,27\text{CO}_2}{a}$$

а соды:

$$\text{Na}_2\text{CO}_3 = \frac{10 (\text{Ж}_2 + 3) 1,89}{6} = \frac{18,9 (\text{Ж}_2 + 3)}{6},$$

где Ж_1 — временная жесткость в градусах жесткости¹; Ж_2 — постоянная жесткость воды в градусах жесткости; MgO — содержание магниевых солей в пересчете на магния окись в мг/л; CO_2 — содержание свободной углекислоты в воде в мг/л; 10 — число миллиграммов CaO , соответствующее 1° жесткости; 1,4 и 1,27 — коэффициенты для пересчета от MgO и CO_2 на CaO ; 1,89 — то же от CaO на Na_2CO_3 ; 1 и 3 — избытки извести и соды, выраженные в градусах жесткости, необходимой для обеспечения более полного протекания реакции умягчения воды; a и b — содержание чистых реагентов (CaO и Na_2CO_3) в используемых технических химикатах в долях единицы.

Пример. Используемая речная вода имеет временную жесткость, равную 12°; жесткость постоянная — 5°. В воде содержится 15 мг/л магниевых солей в пересчете на MgO и 25 мг/л CO_2 , используемая известь содержит 75% CaO , а сода — 95% Na_2CO_3 . Отсюда необходимо:

$$\text{CaO} = \frac{10(12 + 1) + 1,4 \cdot 15 + 1,27 \cdot 25}{0,75} = 244 \text{ мг/л},$$

$$\text{Na}_2\text{CO}_3 = \frac{18,9 \cdot (5 + 3)}{0,95} = 159 \text{ мг/л},$$

или на каждый литр речной воды нужно взять (округленно) извести 0,25 г и соды 0,16 г.

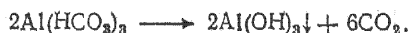
Известь применяют в виде известкового молока с концентрацией 2—5%, а соду — в виде 5—6% раствора. Само умягчение можно проводить в дубовых бочках или металлических баках необходимой емкости. После введения реагентов воду перемешивают, оставляют на 5—6 ч для отстаивания и осветленный слой фильтруют.

Коагуляция коллоидных примесей. Коллоидную муть можно удалить лишь после предварительного укрупнения взвешенных частиц. Для разрушения коллоидной системы необходимо нейтрализовать электрический заряд частиц. Лишенные заряды частицы под влиянием сил взаимного притяжения соединяются — коалесцируют.

Находящиеся в воде в коллоидно-дисперсном состоянии глины, соединения кремниевой кислоты, гуминовые вещества несут отрицательные заряды, поэтому для их коагуляции пригодны лишь вещества, заряженные в воде положительно. В качестве такого вещества чаще всего применяют алюминия сульфат $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 18\text{H}_2\text{O}$ или алюминиево-калиевые квасцы $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 18\text{H}_2\text{O}$. При добавлении коагулянта в воду происходит следующая реакция:



Аналогичная реакция протекает с магния гидрокарбонатом. Образующийся алюминия гидрокарбонат неустойчив и распадается на алюминия гидроокись и углекислый газ:



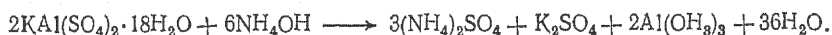
Алюминия гидроокись образует коллоидно-дисперсную систему с положительно заряженными частицами. Происходит взаимная коагуляция, в результате чего образуются быстро оседающие хлопья как примесей, так и коагулянта. Одновременно оседают также грубодисперс-

¹ Один градус жесткости соответствует содержанию в 1 л воды 10 мг CaO или 7,19 мг MgO .

ные примеси (ил, глина), механически увлекаемые хлопьями коллоидов. Не исключено, что при этом коллоидами в некоторой степени адсорбируются и микробные тела.

Алюминия сульфата добавляют обычно 60—100 мг на 1 л воды. Избыток коагулянта вреден, так как он может привести к переразрядке частиц, вследствие чего коагуляция не произойдет. Коагуляция может протекать только в слабощелочной среде, в связи с чем ее полезно проводить одновременно с известково-содовым умягчением воды. Коагуляция протекает 15—30 мин, оседание хлопьев заканчивается через 3—4 ч. Раствор алюминия сульфата применяют в концентрации 5%.

Связывание аммиака. Аммиак в случае его обнаружения в воде связывается алюминия сульфатом или квасцами, что происходит одновременно с коагуляцией коллоидных примесей:



Разрушение органических примесей. Органические вещества, в том числе микробные тела, разрушаются добавлением калия перманганата из расчета 25 мг на 1 л воды.

Проведением водоподготовки не только достигается повышение качества дистиллированной воды, но и в значительной степени удлиняется эксплуатационный срок дистилляционных аппаратов.

ДИСТИЛЛЯЦИЯ ВОДЫ. Общий принцип получения дистиллированной воды заключается в том, что питьевую воду или воду, прошедшую водоподготовку, наливают в перегонный аппарат (испаритель) и нагревают до кипения. При этом пары воды направляются в конденсатор, где они сжижаются и в виде дистиллята поступают в приемник. Все нелетучие примеси, которые находились в исходной воде, остаются в перегонном аппарате. Установки для получения дистиллированной воды бывают разной производительности. Выбор их зависит от размера производства.

Дистилляторы серии Д. Дистиллятор Д-1 (рис. 75). Аппарат производительностью 4—5 л воды в час; состоит из испарителя 8 (с вмонтированными в его дно трубчатыми электронагревательными элементами 15 мощностью 3,5—4 кВт), защищенного снаружи стальным кожухом 9, конденсатора 1 и уравнивателя 7 для автоматического наполнения испарителя водой. Вода из водопровода поступает в аппарат через ниппель 16, где она, омыв снаружи куполовидный корпус конденсатора (нагреваясь при этом), по сливной трубке 5 через воронку 6 поступает в уравниватель. Излишек воды попадает в отверстие и по внутренней трубке уравнивателя выводится из аппарата через отверстие в ниппеле 12. Пар из испарителя через патрубок 4 поступает в конденсатор; конденсируясь, вода стекает вниз и выводится через ниппель 3. Отверстие 2 в корпусе конденсатора предназначено для выхода пара, не успевающего конденсироваться, чем предупреждается повышение давления в аппарате. Включение в сеть производится с помощью провода 14, выходящего через втулку в отверстие кожуха. На кожухе имеется болт заземления 13. Необходимо, чтобы слив воды (из ниппеля 12) был непрерывным на протяжении всего времени работы аппарата. По окончании ее вначале выключают электронагрев и только потом прекращают поступление в аппарат воды. Воду из испарителя выпускают через кран 10 в крестовине 11.

В современной модели дистиллятора Д-1 конструкция уравнивателя значительно упрощена. Ниппели питания и вывода дистиллята находятся на одной стороне.

Дистиллятор Д-2 (рис. 76). Аппарат производительностью 20 л в час; состоит из камеры испарения 1, конденсатора 2, четырех электроэлементов 3, уравнивателя 4 и защитного стального кожуха 5. Вода в

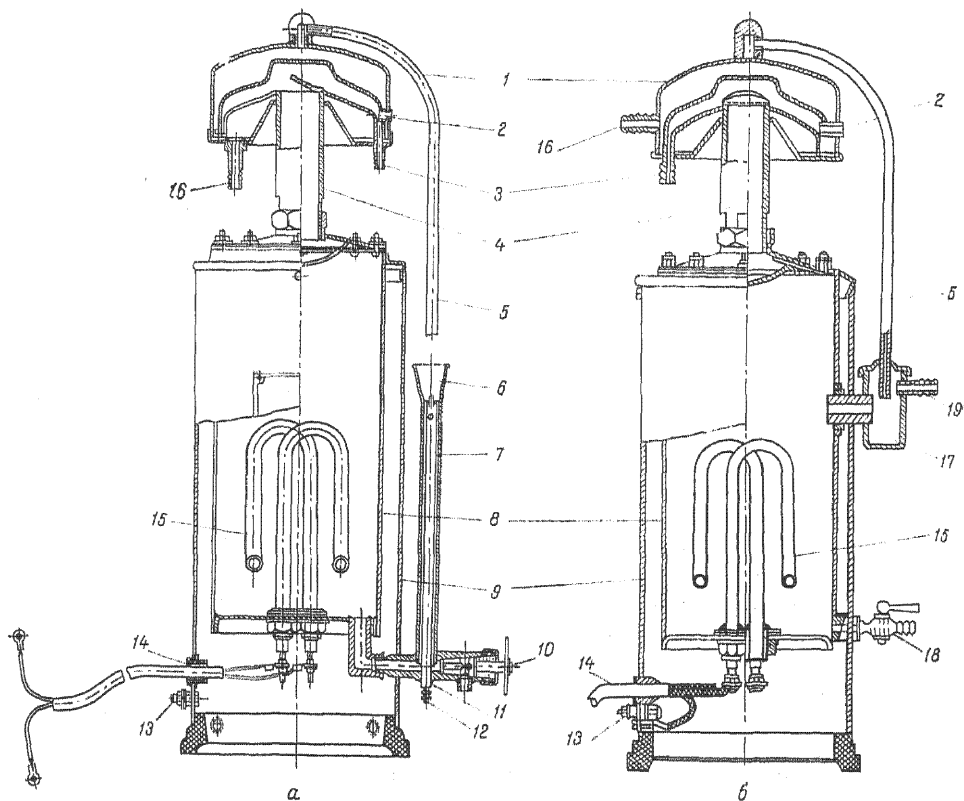


Рис. 75. Дистиллятор Д-1 (схема устройства). Объяснение в тексте.
а — первая модель; б — современная модель.

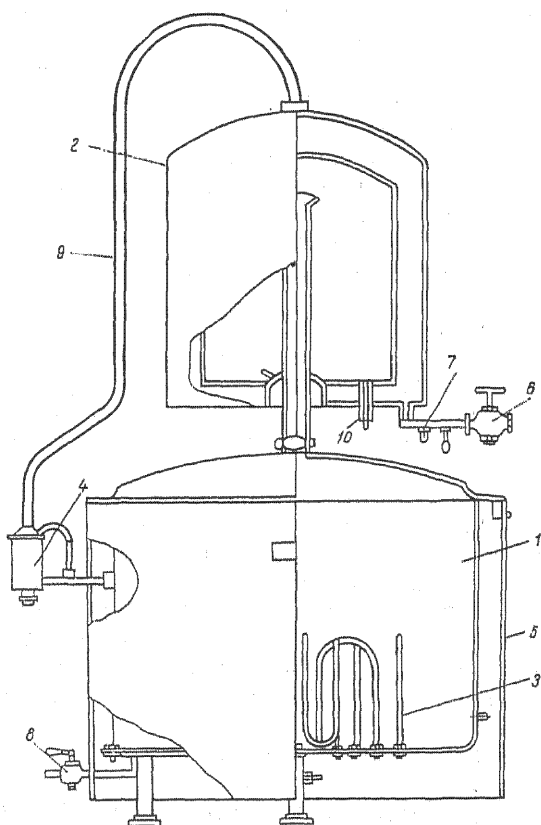


Рис. 76. Дистиллятор Д-2 (схема устройства). Объяснение в тексте.

аппарат поступает через вентиль 6 и, омыв конденсатор, по трубке 9 попадает в уравниватель, а оттуда (кроме избытка) — в камеру испарения. Дистиллированная вода вытекает из конденсатора через ниппель 10. Для выхода пара, не успевающего сконденсироваться в камере конденсатора, имеется предохранитель. Вода спускается из конденсатора через кран 7, из камеры испарения — через кран 8.

Дистиллятор Д-3 по устройству и принципу действия аналогичен Д-2, но имеет меньшую производительность (9—10 л в час). Дистиллятор Д-5 аналогичен Д-1 с той разницей, что контроль за уровнем воды в камере испарения осуществляется автоматическим датчиком, который в случае падения уровня воды ниже допустимого автоматически отключает электроэлементы. Все дистилляторы серии Д являются аппаратами для аптечного производства.

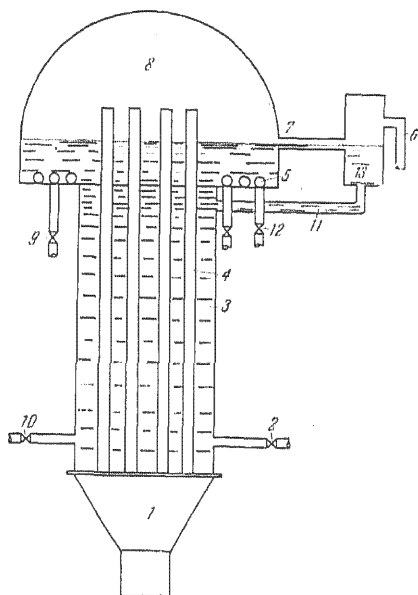
Правила перегонки и хранения дистиллированной воды определены специальной инструкцией, утвержденной Министерством здравоохранения СССР.

Аппарат «Грибок». У этого аппарата (рис. 77) испаритель, конденсатор и приемник расположен на одной оси, один под другим. Благодаря такой конструкции аппарат занимает мало площади, так как подвешивается к стене. Испаритель 8 имеет полусферическую форму, напоминающую шляпку гриба. Отделяется он от трубчатого конденсатора 3 днищем, которое в средней части пронизывается холодильными трубками 4. По днищу расположен паровой змеевик 5, нагревающий воду. Холодная вода в конденсатор поступает через нижний кран 10. Из верхней части конденсатора нагревающуюся воду по соединительной трубе 11 направляют в газоотделительный бачок 12, откуда по перепускной трубке 7 она попадает в испаритель для пополнения испарившейся воды; излишек горячей воды выводится через трубу 6. Через кран 2 опорожняется конденсатор, через кран 9 — парообразователь, через кран 12 выводится конденсат из змеевика. Дистиллят выпускается через сборник 1. Производительность «Грибка» до 450 л дистиллированной воды в час. Ввиду простоты устройства и портативности он удобен для небольших галеновых производств.

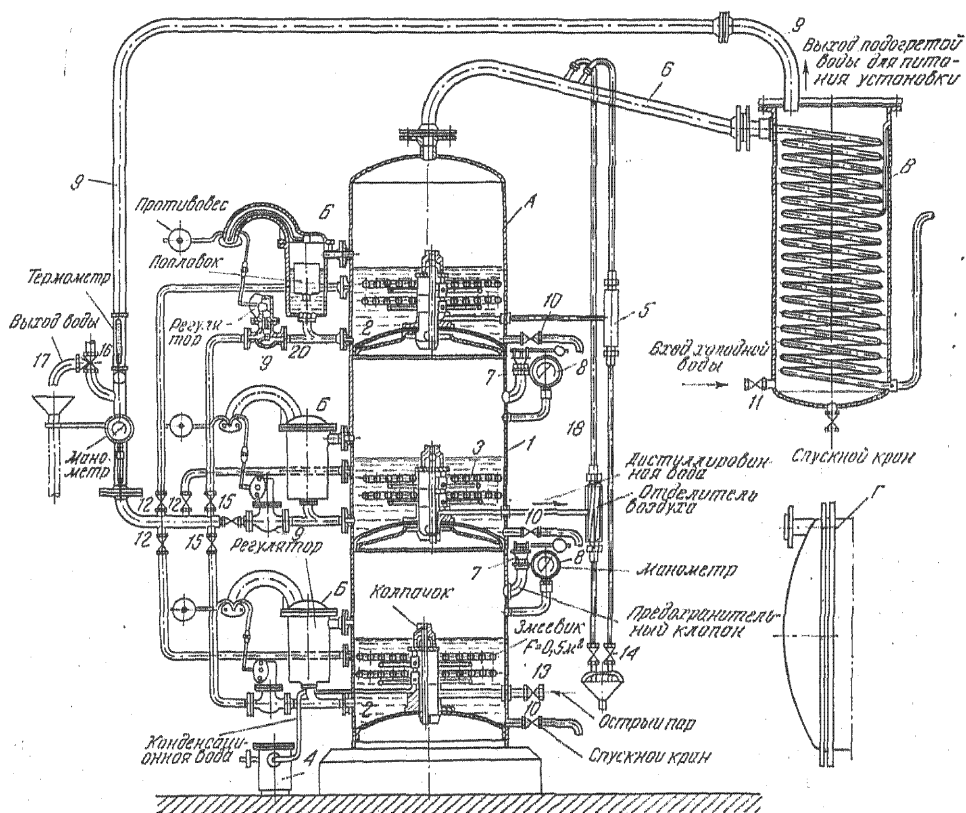
Колонный трехступенчатый аппарат. На фармацевтических заводах дистиллированную воду получают в колонных трехступенчатых перегонных аппаратах; производительность крупных моделей может достигать 1000 л/ч. У этих аппаратов (рис. 78) три испарителя расположены один над другим, вследствие чего они очень компактны. Другой особенностью колонных аппаратов является то, что только первый (нижний) испаритель нагревается паром, поступающим из заводского паропровода. Что касается второго испарителя, то вода в нем нагревается паром, полученным в первом испарителе, а вода в третьем испарителе нагревается паром из второго испарителя. Таким образом, колонные аппараты являются весьма экономичными, использующими теплоту вторичного пара.

Трехступенчатый колонный аппарат состоит из колонны А, автоматических регуляторов уровня воды В, конденсатора В и сборника Г. Колонна представляет собой стальной цилиндр 1, разделенный днищами 2 на три ступени (испарителя). В каждой ступени находятся змеевик 3 и кран 10 для спуска воды. Греющий пар в змеевик первой ступени поступает через вентиль 13. Мятый пар из змеевика поступает в конденсационный горшок 4. Образовавшийся в первой ступени пар поступает в змеевик второй ступени и доводит до кипения находящуюся здесь воду. Образующийся при этом конденсат поступает сначала в отделитель воздуха 5, а затем в трубу, соединяющую колонный аппарат с конденсатором. Образовавшийся во второй ступени пар поступает в змеевик третьей ступени, доводит воду до кипения и в кон-

◀ Рис. 77. Аппарат «Грибок». Объяснение в тексте.



▼ Рис. 78. Колонный трехступенчатый аппарат. Объяснение в тексте.



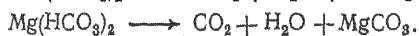
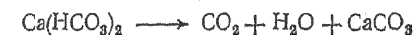
денсированном состоянии уходит в трубу 6 через отделитель воздуха. Пары, образовавшиеся в третьей ступени, по трубе 6 непосредственно направляются в конденсатор. Для того чтобы вода могла закипеть в парообразователях, температура греющего пара в змеевике должна быть соответственно выше. Это достигается перепадами в давлении

греющего пара, о которых судят по манометрам 8, установленным на первой и второй ступенях. Чтобы давление в этих ступенях не превысило установленной нормы, имеются предохранительные клапаны 7.

Испарители питаются водой, поступающей из конденсатора по трубе 9. Вначале испарители заполняют холодной водой, которая поступает в конденсатор из водопровода через кран 11. После открытия вентилей 12 вода заполняет все три испарителя до определенного уровня (по водоуказательным трубкам, не указанным на схеме). После этого вентили 12 перекрывают и колонный аппарат включают в работу. В дальнейшем питание парообразователей проводится уже горячей водой (до 80°C) из верхних горизонтов конденсатора. Уровень воды в ступенях поддерживается автоматическими регуляторами 9, в которые вода поступает через вентили 15. Для создания необходимого давления в трубопроводах, которое позволило бы воде преодолеть давление пара в ступенях, имеется клапан 16. Излишек воды выводится через отвод 17.

Помимо указанных дистилляционных установок фармацевтические заводы Министерства медицинской промышленности в настоящее время используют также мощные установки иностранных конструкций (например, супердистиллятор итальянской фирмы «Маскарини» производительностью 1500 л/ч и др.).

Режим работы аппаратов. Поскольку фармацевтические предприятия расположены в городах и пользуются питьевой водой, отвечающей требованиям ГОСТ, она пригодна для непосредственного получения дистиллированной воды. В условиях фармацевтического производства важно обеспечить наблюдение за процессом перегонки воды и своевременно устранить причины, ухудшающие качество дистиллята. Описанные выше аппараты по перегонке воды работают непрерывно с автоматическим восполнением воды. Поэтому в воде, находящейся в испарителе, постепенно повышается концентрация примесей, многие из которых при этом выпадают в осадок, образуя накипь. Она появляется за счет перехода гидрокарбонатов кальция и магния в карбонаты.



Наряду с этим из хлористых соединений может освободиться свободная хлористоводородная кислота, которая перейдет в дистиллят. В связи с этим через каждые 12—24 ч работы перегонного аппарата необходимо из испарителя полностью удалять кубовую воду и тщательно промывать его, стремясь при этом по возможности удалить и накипь.

Далее нужно следить, чтобы кипение воды в испарителе протекало сравнительно спокойно для предупреждения брызгоуноса. Брызгоунос — большое зло, так как вследствие его в дистилляте появляются пирогенные вещества. Это замечание особенно существенно для аппарата «Грибок», в котором высота парового пространства недостаточна.

Хранение и перемещение воды. Поскольку дистиллированная вода вырабатывается в значительных количествах, приемные сосуды (сборники), в которые она поступает из конденсатора, должны быть достаточной емкости, чтобы выполнять одновременно роль кратковременного хранилища. Суточные запасы дистиллированной воды хранят в баках такого же устройства, как и сборники, только больших габаритов. Сборники и баки для хранения дистиллированной воды делают из нержавеющей стали или алюминия. Малые количества воды хранят в стеклянных баллонах. К месту потребления дистиллированная вода подается самотеком (из бака-хранилища) или при помощи монтежу

(из сборников). Необходимо работать со свежеполученной дистиллированной водой как наиболее чистой в химическом и микробиологическом отношении.

Деминерализованная вода (*Aqua demineralisata*)

В последнее десятилетие значительно развилась техника деминерализации воды с помощью ионообменных смол (иониты). Ионообменные смолы делятся на две группы: 1) катиониты, представляющие собой смолы с кислотной, карбоксильной или сульфоновой группой, обладающие способностью обменивать ионы водорода на ионы щелочных и щелочноземельных металлов; 2) аниониты — чаще всего продукты полимеризации аминов с формальдегидом, обменивающие свои гидроксильные группы на анионы.

Деминерализация воды проводится в специальных аппаратах-колонках, причем в принципе можно или пропускать воду вначале через колонку с катионитом, а затем с анионитом или в обратном порядке (так называемая конвенкционная система), или пропускать воду через одну колонку, содержащую одновременно и катионит, и анионит (смешанная колонка).

Приводим описание одной из отечественных промышленных обессоливающих установок производительностью 10 т/ч, работающей по схеме: механические фильтры — Н-катионирование — декарбонизация — ОН-анионирование (рис. 79).

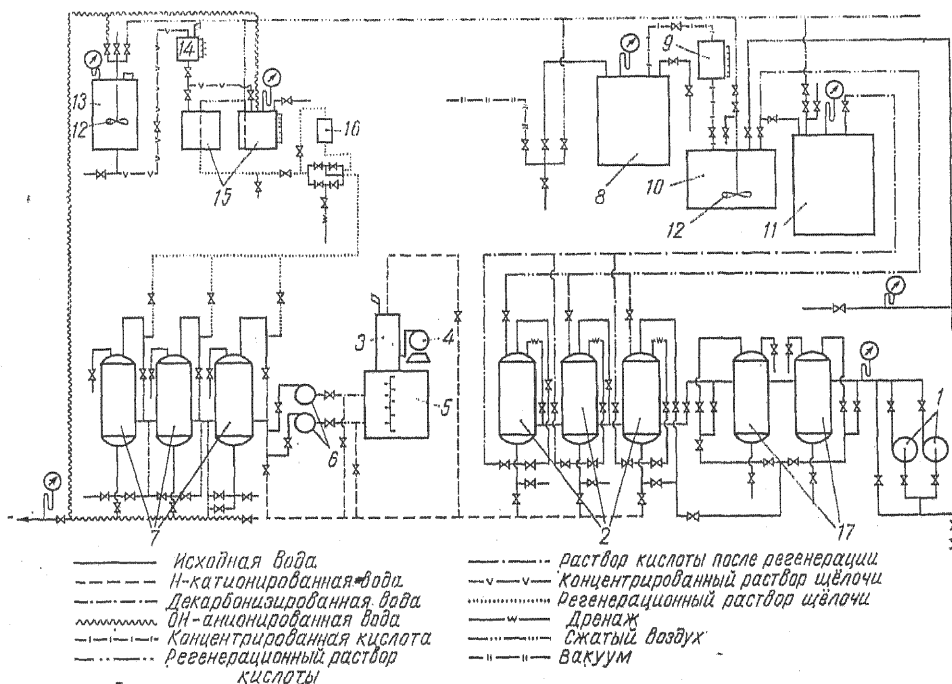
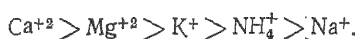


Рис. 79. Схема обессоливающей установки воды.

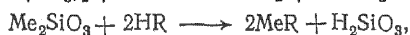
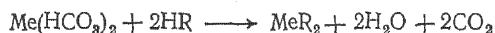
1 — насосы для подачи исходной воды на обработку; 2 — Н-катионитовые фильтры; 3 — декарбонизатор; 4 — вентилятор; 5 — бак декарбонизированной воды; 6 — насосы для подачи декарбонизированной воды на анионирование; 7 — ОН-анионитовые фильтры; 8 — бак хранилища концентрированной хлористоводородной кислоты; 9 — мерник концентрированной хлористоводородной кислоты; 10 — реактор для приготовления регенерационного раствора кислоты; 11 — сборник регенерационного раствора кислоты; 12 — мешалка; 13 — реактор для приготовления концентрированного раствора щелочи; 14 — мерник концентрированного раствора щелочи; 15 — емкости для приготовления регенерационного раствора щелочи; 16 — фильтр регенерационного раствора щелочи; 17 — механические фильтры исходной воды.

Вода из городского водопровода при помощи насосов 1 поступает в механический блок, состоящий из двух фильтров, загружаемых сульфоглем. Вода проходит фильтр сверху вниз и поступает на Н-катионирование 2. Эксплуатация механического фильтра предусматривает взрыхление (один раз в 3 дня), которое необходимо для предотвращения слеживания сульфогля и вымывания грязи, образующейся за счет истирания сульфогля. Взрыхление производят током воды снизу. Схемой предусмотрена также подача водопроводной воды на катионирование, минуя механические фильтры. Н-катионитовый блок состоит из трех фильтров и декарбонизатора 3, установленного после них. Катионитовые фильтры загружаются смолой КУ-1, получаемой конденсацией фенолсульфоокислоты и формальдегида, которая способна при определенных условиях поглощать из водных растворов различные катионы. Катионит КУ-1, как и остальные катиониты, характеризуется неодинаковой способностью к поглощению различных катионов.

Для большинства катионитов распределение активности поглощения различных катионов и соответствующая им емкость поглощения могут быть представлены следующим рядом:



Процесс катионного обмена протекает на схеме:



где R — органический анион катионита.

В дальнейшем в связи с различной способностью к обмену отдельных катионов ион натрия, обладающий наименьшей величиной подвижности, первым начнет вытесняться в фильтрат более подвижными катионами кальция и магния. Уменьшение в катионите количества водородных ионов, способных к обмену, повлечет за собой уменьшение кислотности на эквивалентную величину и увеличение в фильтрате ионов натрия.

Н-катионитовый фильтр представляет собой цилиндрический аппарат, снабженный верхним и нижним днищами, присоединенными к корпусу при помощи болтов. Поверхность фильтров гуммирована. На дно фильтра загружается кварцевый песок высотой слоя 300 мм, затем катионит высотой слоя 3 м. Наряду с кварцевым песком фильтру придаются верхние и нижние дренажные устройства, которые предотвращают вынос катионитовой смолы при эксплуатации фильтра.

Дренажные устройства состоят из гуммированных дисков, в которых на резьбе укреплены шелевые колпачки. Помимо сказанного, дренажные устройства предназначены для равномерного распределения по всей площади поперечного сечения фильтра проходящей через него воды как при катионировании, так и при взрыхлении и отмывке. Эксплуатация фильтра заключается в периодическом осуществлении четырех операций: 1) Н-катионирования; 2) взрыхления; 3) регенерации; 4) отмывки. Взрыхление катионита производят для устранения уплотнения, удаления грязи, нанесенной водой и раствором кислоты, и мелочи, образующейся за счет истирания катионита. Взрыхление производится исходной водой.

Регенерация Н-катионитовых фильтров производится 5% раствором хлористоводородной кислоты, приготовляемой в специальной емкости—

реакторе 10 с мешалкой 12. На приготовление раствора используется исходная вода; концентрированная хлористоводородная кислота подается из мерника 9, куда с помощью сжатого воздуха попадает из бака-хранилища 8. Приготовленный для регенерации раствор кислоты сохраняется в сборнике 11. Кислота после регенерации сбрасывается через слой мраморной крошки в канализацию.

После пропуска через фильтр необходимого количества кислоты сразу же производят отмывку фильтра исходной водой. Н-катионированная вода после разложения карбонатной жесткости содержит большое количество свободной углекислоты, которая удаляется в декарбонизаторе 3 за счет десорбции, вследствие создания над поверхностью воды с помощью вентилятора 4 низкого парциального давления CO_2 . Десорбция возрастает с увеличением температуры среды, так как при этом снижается растворимость газа в воде. Декарбонизованная вода собирается в баке 5, откуда насосом 6 подается в анионитовый блок 7.

Анионитовые фильтры загружены смолой ЭДЭ-10п, полученной конденсацией полиэтиленполиамидов и эпихлоргидрина, способной поглощать при определенных условиях различные анионы из водных растворов. ЭДЭ-10п, как и остальные аниониты, характеризуется неодинаковой способностью к поглощению различных анионов. Аниониты делятся на две группы: слабоосновные и сильноосновные. Слабоосновные аниониты способны поглощать анионы сильных кислот (SO_4^{2-} , Cl^- , NO_3^-), а анионы слабых кислот (HCO_3^- , HSiO_3^- и др.) не удерживают их. Сильноосновные аниониты извлекают из водных растворов анионы как сильных, так и слабых кислот. Процесс анионного обмена протекает по схеме:



где А — органический катион анионита.

Анионитовый блок состоит из трех фильтров диаметром 800 мм и высотой 3,5 м. Устроены анионитовые фильтры аналогично катионитовым. Эксплуатация анионитового фильтра заключается в периодическом осуществлении тех же четырех операций: 1) анионирования; 2) взрыхления; 3) регенерации; 4) отмывки.

Взрыхление анионитовых фильтров производится декарбонизированной водой 5. Регенерация ОН-анионитовых фильтров осуществляется 3—4% раствором щелочи. Для приготовления регенерационного раствора щелочи необходимое количество концентрированного раствора, получаемого из твердого NaOH на обессоленной воде в реакторе с мешалкой 13, подается через мерник 14 в баки 15, куда для разбавления подведена обессоленная вода. Регенерационный раствор из баков 15 подается затем сжатым воздухом на фильтр 16 и далее на ОН-анионитовый фильтр. Отмывка предназначена для удаления из фильтра избытка регенерационного раствора и продуктов регенерации и проводится декарбонизированной водой. Отмывочные воды сбрасываются. С помощью ионитов можно получать деминерализованную воду, по своим качествам соответствующую фармакопейным нормам. В ряде случаев полезно сочетать деминерализацию воды с ее дистилляцией (для инъекционных растворов).

АПТЕЧНЫЕ ДЕМИНЕРАЛИЗАТОРЫ для крупных аптек вполне пригодна установка, разработанная в Научно-исследовательском институте и предназначенная для обслуживания аппарата «Ис-

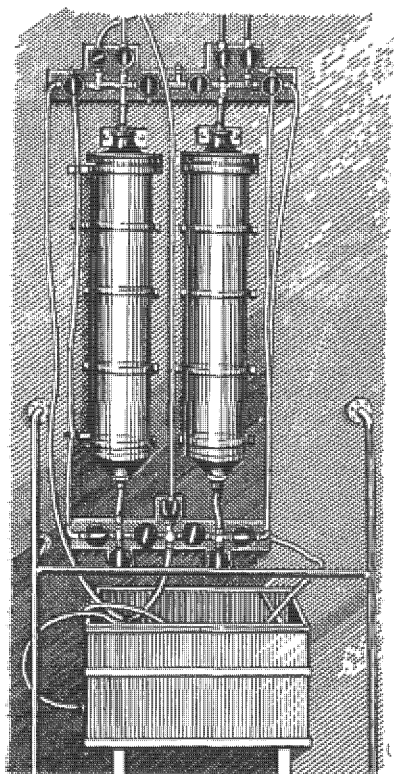


Рис. 80. Установка для получения деминерализованной воды. Объяснение в тексте.

кусственная почка», для работы которого требуется большое количество умягченной воды.

На специальном стенде (рис. 80) размещаются две колонки, выполненные из прозрачного органического стекла, которые заполняются отечественными смолами: одна — катионитом КУ-2, а другая — анионитом ЭДЭ-10п. Между собой колонки соединяются при помощи блок-кранов (верхнего и нижнего) и коммуникаций трубопроводов из прозрачных полихлорвиниловых трубок. На задней стороне стенда на полках размещены емкости для растворов кислоты, щелочи и деминерализованной воды, необходимых для регенерации смол. Под нижним блоком-краном установлен сливной бак, который соединяется с канализацией и служит для отвода отработанных растворов в дренаж. Производительность установки до 150 л/ч. Регенерация проводится после каждых 1500—2000 л деминерализованной воды. Катионит в колонке регенерируется 3% раствором хлористоводородной кислоты и промывается затем деминерализованной водой до отсутствия кислой реакции. Анионит регенерируется 5% раствором гидрокарбоната натрия, после чего промывается обессоленной водой до отсутствия щелочной реакции на лакмус.

Сжиженные газы

В настоящее время изучаются в качестве экстрагентов для термолабильных веществ сжиженные газы (углекислый газ, бутан, пропан). Большим преимуществом сжиженных газов является их высокая летучесть.

При обычной температуре они улетучиваются без дополнительного нагревания. Некоторые из них негорючи (углекислый газ). У нас в стране из сжиженных газов в качестве экстрагента для растительного сырья изучается сжиженная углекислота.

Этиловый спирт

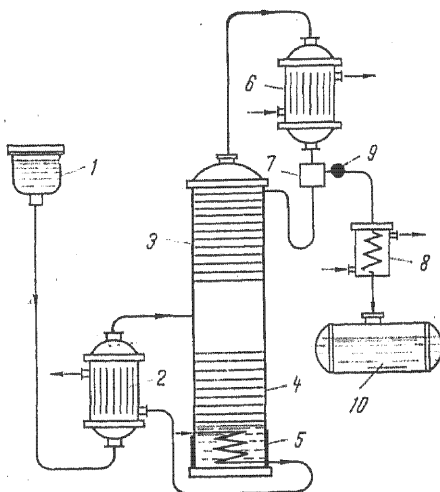
В фармацевтической промышленности применяется этиловый спирт (C_2H_5OH), получаемый путем сбраживания крахмалсодержащего сырья — в основном картофеля и зерна.

Сброженное сусло, называемое бражкой, содержит 8—10% спирта¹. Путем перегонки из нее получается спирт-сырец, содержащий до 88% спирта. В спирте-сырце всегда содержатся летучие органические кислоты (преимущественно уксусная, молочная, масляная), сивушные масла

¹ Здесь и далее имеются в виду объемные проценты.

Рис. 81. Схема ректификационной установки.

1 — бункер; 2 — теплообменник; 3 — укрепляющая колонка; 4 — исчерпывающая колонка; 5 — кипятильник; 6 — дефлегматор; 7 — распределительный стакан; 8 — холодильник; 9 — вентиль, регулирующий отбор дистиллята; 10 — приемник.



(высшие спирты, одного с этиловым спиртом гомологического ряда — пропиловый, изобутиловый, изоамиловый и др.), эфиры (уксусно-этиловый, масляно-этиловый и др.) и альдегиды (уксусный альдегид и др.). Общее содержание всех этих примесей в спирте-сырце достигает 0,3—0,4%. Эти примеси ухудшают вкусовые качества спирта, придают ему неприятный запах и главное вредны для человеческого организма. В связи с этим спирт-сырец подвергается многократной перегонке, называемой ректификацией, в результате которой содержание примесей уменьшается примерно в 300 раз. В процессе ректификации одновременно происходит укрепление спирта до 95—96%. Ректификация производится в специальных аппаратах — ректификационных колонках, работающих по принципу противотока (рис. 81). Суть ректификации заключается в том, что с первыми погонями удаляются головные, т. е. легко кипящие примеси (кислоты, эфиры и альдегиды). После этого часть конденсата отводит обратно в аппарат, причем таким образом, чтобы стекающий конденсат (флегма) находился в контакте с парами спирта, способствуя тем самым их укреплению. Что касается сивушных масел, то они как кипящие при более высокой температуре, чем этиловый спирт, остаются в хвостовых примесях.

Качество спирта — ректификата регламентируется ГФХ и ГОСТ 5962-51.

Спирт как растворитель и экстрагент

1. Спирт является хорошим растворителем многих алкалоидов, гликозидов, эфирных масел, смол и других веществ, которые в воде растворяются в незначительных количествах.

2. Спирт значительно труднее, чем вода, проникает через стенки клеток. Отнимая воду у белков и слизистых веществ, спирт может превращать их в осадки, закупоривающие поры клеток и, таким образом, ухудшает диффузию. Чем ниже концентрация спирта, тем легче он проникает внутрь клеток.

3. Чем крепче спирт, тем менее возможны гидролитические процессы. Спирт инактивирует ферменты.

4. Спирт является бактерицидной средой. В извлечениях, содержащих не менее 20% спирта, не развиваются ни микроорганизмы, ни плесени.

5. Спирт фармакологически неиндифферентен. Он оказывает как местное, так и общее действие, что необходимо учитывать как при производстве извлечений.

6. Спирт достаточно летуч и спиртовые извлечения легко сгущаются до густых жидкостей и порошкообразных веществ. Для обеспечения сохранности термолабильных веществ выпаривание и сушка проводятся под вакуумом.

7. Спирт огнеопасен, потому при работе с ним должны соблюдаться установленные требования противопожарной безопасности.

8. Спирт является лимитированным продуктом, отпускаемым фармацевтическим производством в установленном порядке. Однако по стоимости — это вполне доступный экстрагент. Итак, спирт — экстрагент с еще более широким диапазоном, чем вода, причем его извлекающие способности зависят от его концентрации.

Крепость спирта. Крепостью водно-спиртового раствора — этилового спирта называется процентное содержание безводного (абсолютного) спирта в данном растворе. Крепость спирта может быть выражена в весовых процентах (в процентах по массе), показывающих весовое содержание безводного спирта в граммах в 100 г раствора, или в объемных процентах, показывающих объемное содержание безводного спирта в миллилитрах на 100 мл раствора.

Поскольку объем водно-спиртового раствора изменяется в зависимости от температуры, крепость его в объемных процентах относят к 20° С, называемым нормальной температурой. Объемный процент спирта равнозначен градусу спирта. Обозначение крепости спирта в градусах было принято в старых отечественных фармакопеях.

Перевод объемных процентов (q) в весовые (p) производят по формуле:

$$p = q \frac{D_{100}}{D_q},$$

а перевод весовых процентов (p) в объемные (q) — по формуле:

$$q = p \frac{D_p}{D_{100}},$$

где D_{100} — плотность безводного спирта (0,78927); D_q — плотность водно-спиртового раствора, крепость которого q об.%; D_p — плотность водно-спиртового раствора, крепость которого p вес. %.

Учет спирта ведут в объемных единицах. Объем спирта и водно-спиртовых растворов выражается в литрах (или декалитрах при оптовом отпуске) при нормальной температуре. По объему водно-спиртового раствора при данной температуре и его крепости можно определить объем находящегося в растворе безводного спирта. Например, если спирта в бочке при 20°С содержится 200 л, а крепость при этой температуре 95,5%, то, следовательно, в данном объеме находится безводного спирта:

$$\frac{200 \cdot 95,5}{100} = 191 \text{ л.}$$

Крепость спирта определяют при помощи спиртомеров — стеклянного и металлического. На фармацевтическом производстве определение крепости спирта обычно производят стеклянным спиртомером, который представляет собой прибор типа ареометра.

На практике измерение крепости спирта производится большей частью в растворах, имеющих температуру выше или ниже 20°С. В таких случаях для определения содержания этилового спирта в водно-спиртовых растворах при 20°С применяют специальные таблицы, составленные Комитетом стандартов, мер и измерительных приборов при Совете Министров СССР.

Содержание спирта в водно-спиртовом растворе можно определить и рефрактометрически, так как этиловый спирт преломляет лучи света сильнее воды, а величина угла преломления света водно-спиртовым раствором зависит от содержания в нем этилового спирта. В равной степени содержание этилового спирта в его растворах можно определить и по величине поверхностного натяжения.

Крепость данного водно-спиртового раствора может быть также легко установлена, если известна его плотность. В приложениях к ГФХ приведена таблица, показывающая соотношение между плотностью, а также весовыми (по массе) и объемными процентами водно-спиртовых растворов¹. При смешивании спирта с водой выделяется тепло и температура смеси при этом повышается. Количество выделяемого тепла зависит от соотношения между спиртом и водой и температуры смешиваемых жидкостей. Теплота, выделяемая при получении 1 кг водно-спиртовой смеси, называется теплотой смешения. Наибольшая теплота смешения наблюдается при получении 30 вес. % спирта. С понижением и повышением содержания спирта теплота смешения уменьшается. По мере повышения температуры смешиваемых жидкостей теплота смешения также уменьшается.

Наряду с выделением тепла при смешении спирта с водой наблюдается явление контракции, заключающееся в уменьшении объема смеси против арифметической суммы исходных жидкостей. Например, при смешении 50 л спирта и 50 л воды получается не 100 л смеси, а только 96,4 л. Степень сжатия водно-спиртовых смесей зависит от соотношения спирта и воды. Максимум сжатия наблюдается у водно-спиртовой смеси, имеющей крепость 54—56 %. Так, чтобы получить 100 л 54 об. % спирта, необходимо взять 54 л спирта и 49,679 л воды. Контракция 3,679 л. Вследствие этой особенности этилового спирта разведение и укрепление его растворов требует каждый раз выполнения предварительных расчетов необходимых количеств спирта и воды для получения водно-спиртовых растворов заданной крепости. В целях облегчения этих расчетов и предупреждения возможных ошибок разработан ряд справочных таблиц для разведения и укрепления водно-спиртовых растворов спирта. Три такие таблицы имеются в приложениях к ГФХ. В практической работе пользуются также несложными формулами, позволяющими разбавлять спирт в объемных и весовых процентах, а также получить спирт заданной средней крепости из имеющегося крепкого и разведенного спирта (см. Методические указания для студентов любого фармвуза).

Отмеривание и хранение спирта. Объем спирта определяется мерниками. Мерник (рис. 82) представляет собой установленный вертикально цилиндрический сосуд с выпуклым днищем. Он имеет патрубки 1 и 2 с кранами для набора и

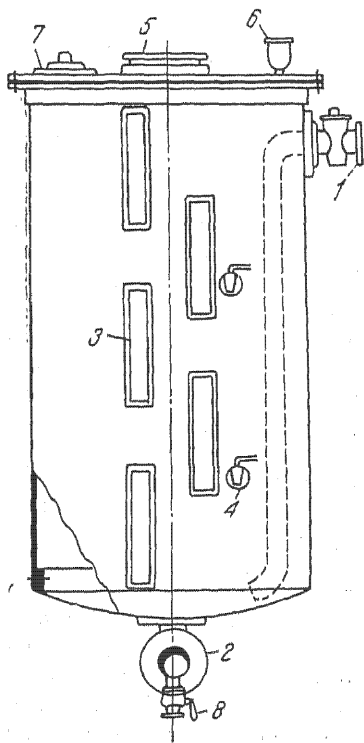


Рис. 82. Мерник для спирта. Объяснение в тексте.

¹ Автором первых таких алкоголетрических таблиц был Д. И. Менделеев.

спуска спирта. Труба для наполнения спускается до дна мерника. В стенке мерника установлены смотровые стекла 3, на рамках которых нанесены деления. Рядом со стеклами имеются краны 4 для отбора проб. На крышке мерника есть стекло 5 для освещения мерника внутри, воздушник 6 и люк 7. Обычная емкость небольших мерников 50—100 дкл.

Так как объем спирта в мернике меняется при изменении температуры, то при определении в нем количества безводного спирта необходимо учитывать температуру водно-спиртовой смеси. При этом используются таблицы, разработанные Комитетом стандартов, мер и измерительных приборов, в которых приведены соответствующие множители. Например, в мернике находится 50 дкл спирта, крепость которого при 20°C равна 95%. Температура спирта в мернике 12°C. По соответствующей таблице находим множитель 0,958, умножаем его на 50 и получаем 47,9 дкл. Таким образом устанавливаем, что в мернике содержится 47,9 дкл абсолютного спирта.

Мерники одновременно могут быть хранилищем спирта, необходимо для текущей потребности предприятия. Большие количества спирта хранятся в специальном спиртохранилище, которое находится вне цеха. Спирт огнеопасен: температура вспышки 12,2°C, взрывоопасная концентрация 3,28—18,95%, давление паров при 20°C 5865,2 Н/м² (44 мм рт. ст.).

Другие растворители и экстрагенты

Метиловый, или древесный, спирт (CH_3OH). В настоящее время получается синтетически. Прозрачная бесцветная жидкость со слабым запахом, напоминающим этиловый спирт. Смешивается с водой во всех отношениях. Сильный яд: прием внутрь 10 мл вызывает атрофию зрительного нерва; дозы 15—20 мл смертельны. К работе с метиловым спиртом допускаются лишь после специального инструктажа о его вредности и мерах безопасности. Хранят в опломбированной таре.

Изопропиловый спирт [$\text{CH}_3.\text{CH}(\text{OH}).\text{CH}_3$]. Получается синтетически. Бесцветная жидкость, образует с водой постоянно кипящую смесь, содержащую 12,3% воды. Относительная плотность 0,785. Температура кипения 82°C. Ядовит.

Глицерин ($\text{CH}_2\text{OH}.\text{CHON}.\text{CH}_2\text{OH}$). Применяемый в фармацевтическом производстве и в аптеках глицерин должен быть прозрачным, бесцветным, без запаха или лишь с очень слабым своеобразным запахом и нейтральной реакцией. Смешивается с водой и спиртом во всех отношениях; почти нерастворим в эфире, нерастворим в жирных маслах, гигроскопичен.

Глицерин вследствие высокой вязкости как самостоятельный экстрагент не используется. Входит в состав извлекающих смесей при производстве некоторых настоек и экстрактов, когда отсутствует выпаривание.

Ацетон ($\text{CH}_3\text{CO}.\text{CH}_3$). Бесцветная жидкость с характерным запахом. Относительная плотность 0,798. Температура кипения 56,2°C. Смешивается во всех отношениях с водой и органическими растворителями.

Уксусная кислота (CH_3COOH). Используются безводная кислота и водные растворы уксусной кислоты. Безводная кислота при температуре ниже 16,6°C застывает в кристаллы, похожие на лед («ледяная» уксусная кислота). Смешивается (помимо воды) во всех отношениях со спиртом, эфиром, хлороформом, бензолом и другими органическими растворителями.

Этиловый эфир ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}_2\text{H}_5$). Как растворитель и экстрагент должен выдерживать требования фармакопейной статьи «*Aether medicinalis*».

lis». Эфир растворим в 12 частях воды, смешивается во всех соотношениях со спиртом, хлороформом, петролейным эфиром, жирными и эфирными маслами.

Эфиру как экстрагенту свойственны все недостатки спирта, причем в значительно большей степени. Однако вследствие своих избирательных свойств этиловый эфир находит применение при производстве некоторых настоек и экстрактов с оставлением его в препарате или полным удалением.

Бензины (сложные смеси легких углеводородов). Представляют собой узкие низкокипящие фракции прямой перегонки нефти. Одним из важных его свойств является скорость улетучивания. У бензина, применяемого для экстракции, начальная температура кипения 70°C . Содержание ароматических углеводородов допускается не выше 4%. Очень огнеопасен, особенно бензин типа петролейного эфира.

Хлороформ (CHCl_3). Применяется хлороформ, выдерживающий требования фармакопейной статьи «Chloroformium». Относительная плотность 1,474—1,483. Температура кипения $59,5\text{--}62^{\circ}\text{C}$. Смешивается во всех отношениях со спиртом, эфиром, бензином, жирными и эфирными маслами. Труднорастворим в воде (1 : 200), не смешивается с глицерином.

Дихлорэтан ($\text{CH}_2\text{Cl}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}$). Бесцветная жидкость с запахом, напоминающим хлороформ. Относительная плотность 1,257. Температура кипения $83,5^{\circ}\text{C}$. Смешивается со спиртом и эфиром, жирами, минеральными маслами, смолами. Дихлорэтан малоогнеопасен (температура воспламенения $21,1^{\circ}\text{C}$). При вдыхании паров вызывает отравление.

Хлористый метилен (CH_2Cl_2). Сравнительно новый для фармацевтического производства растворитель и экстрагент. Жидкость с высокой относительной плотностью ($\rho=3,33$) и низкой температурой кипения, близкой к этиловому и петролейному эфиру (41°C).

Четыреххлористый углевод (CCl_4). Бесцветная жидкость. Относительная плотность 1,601. Температура кипения $76,7^{\circ}\text{C}$. Неогнеопасен.

Масла растительные. Должны быть холодного прессования, хорошо отстоявшиеся, желтоватого цвета. Чаще всего применяется персиковое, миндальное и подсолнечное масла.

Жирные масла смешиваются с эфиром, хлороформом, бензином, эфирными и минеральными маслами. Не смешиваются со спиртом (кроме касторового) и водой. Прогоркают, что влечет за собой повышение кислотного числа. Жирные масла — экстрагенты с избирательной способностью.

ГЛАВА 11

УПАКОВКА И ФАСОВКА ЛЕКАРСТВ И ГАЛОГЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

УПАКОВКА

Значение упаковки

Вопросу упаковки готовой продукции на любом предприятии уделяется большое внимание, ибо упаковка является завершающим этапом производственного цикла, назначение которого — обеспечить сохранность изготовленного продукта как в качественном, так и в количественном отношениях. Кроме того, внешнее оформление упаковки служит показателем культуры данного производства.

Термин «упаковка» имеет два значения: во-первых, им обозначается производственный процесс укупорки и укладки; во-вторых, под упаковкой понимаются те вместилища (склянки, банки, трубки, тубы и др.), в которые помещается продукция. Вместилища для продукции в сово-

купности называются тарой, а материалы, из которых изготавливается тара,—упаковочными материалами, тароматериалами.

Упаковка, применяемая для лекарственных форм и галеновых препаратов, должна отвечать следующим требованиям.

Общие требования к упаковке: а) она не должна изменять физических и химических свойств лекарственной продукции; б) должна предохранять лекарственную продукцию от влияния внешних неблагоприятных факторов; в) быть достаточно прочной и противостоять механическим воздействиям; г) иметь как можно меньший объем и обладать минимальной массой; д) быть как можно более дешевой и доступной; е) создавать возможность извлечений отдельных порций содержимого без загрязнения остающегося; ж) обеспечивать возможность применения автоматов для ее заполнения; з) быть внешне красивой.

Требования, предъявляемые к таре для хранения: а) устойчивость и удобство при повседневном пользовании; б) простота открывания и закрывания; в) легкость поддержания чистоты наружной поверхности вместилища.

Требования, предъявляемые к таре для отпуска: а) простота в обращении; б) невозможность незаметного вскрытия упаковки до употребления лекарства больным.

В условиях фармацевтического производства (заводского, а тем более аптечного) вопросы упаковки приобретают особое значение, так как, помимо перечисленных, к упаковке и оформлению предъявляется ряд дополнительных требований, вытекающих из специфики лекарственной продукции и ее применения. Так, например, упаковка и внешнее оформление лекарства должны в максимальной степени гарантировать от ошибок и неправильностей при отпуске и использовании лекарств. Например, оригинальной формы флакон, присущий данному лекарству, может своим внешним видом напоминать о ядовитости находящегося в нем вещества. Цвет этикеток на флаконе или другой упаковке, цвет сигнатуры и т. д. могут указывать на характер или назначение лекарства. Дополнительная этикетка или другое специальное указание на упаковке подчеркивает и те особенности лекарства, на которых следует фиксировать внимание потребителя.

Никто не станет отрицать также того, что внешний вид лекарства, его упаковка имеют некоторое значение и как психотерапевтический фактор.

Тара и тароупаковочные материалы

Для упаковки, транспортирования и хранения материальных запасов лекарственных средств в аптеках, на складах и в условиях промышленного производства, а также для непосредственного отпуска лекарств больным используются тара и тароупаковочные материалы из стекла, целлюлозы, металлов, синтетических полимеров, резины и некоторых природных продуктов.

СТЕКЛЯННАЯ ТАРА. В табл. 4 приведены марки стекла, применяемые в фармации.

Стеклоянная тара подвергается проверке на термическую и химическую устойчивость¹.

ЦЕЛЛЮЛОЗНАЯ ТАРА И МАТЕРИАЛЫ. Бумага. Бумага является повседневным и широко применяемым материалом как для изготовления вместилищ разного назначения (капсулы для порошков, мешочки и мешки, кульки, конверты и т. п.), так и укупорочных целей.

¹ См. Справочник фармацевта. — М.: Медицина, 1973, с. 264.

Таблица 4

Марки тарного стекла и их применение

Наименование стекла	Марка стекла	Рекомендуемая область применения стеклянной тары
Медицинское тарное	МТ	Для сухих препаратов различного назначения, устойчивых к действию света. Для густых и жидких препаратов внутреннего и наружного применения, устойчивых к действию щелочного стекла и света
Медицинское тарное обесцвеченное	МТО	То же. Стекло марки МТО имеет лучший товарный вид, чем марки МТ
Медицинское светоза- щитное оранжевое	ОС	Для сухих препаратов различного назначения, неустойчивых к действию света. Для густых и жидких препаратов внутреннего и наружного применения, устойчивых к действию щелочного стекла и неустойчивых к действию света
Медицинское слабоще- лочное (безборное)	АБ-1	Для сухих, густых и жидких препаратов внутреннего и наружного применения, устойчивых к действию слабощелочного стекла и света
Медицинское нейтраль- ное	НС-1	Для инъекционных растворов ¹ и других препаратов различного назначения, устойчивых к действию света и неустойчивых к действию щелочного стекла
То же	НС-2	То же. Стекло марки НС-2 более щелочное, чем марки НС-1
» »	НС-3	То же. Более устойчивое, чем стекло марки НС-1, так как менее щелочное содержит больше H_2O_2

¹ Применение стеклянной посуды для инъекционных и глазных растворов описано более подробно в главах 50 и 51.

Бумага состоит из клетчатки (целлюлоза) с примесью лигнина, причем в худших сортах его больше. Клетчатка довольно устойчива по отношению к обычным химическим агентам, кроме сильных кислот и щелочей, но легко разрушается во влажном состоянии и легко деформируется механически.

Бумага проклеенная (писчая). Чем сильнее проклеена бумага, тем она менее проницаема. Проклеивание производится обычно канифольным (гарпиусным) или животным клеем. Для водостойкости клей закрепляется квасцами (получаются алюминатовосмольные мыла). Блеск и гладкость бумаги достигаются каландрированием. Сортность бумаги обуславливается массой 1 м^2 , величиной сопротивления на разрыв, степенью проницаемости воздуха и влаги и некоторыми другими параметрами. В фармацевтической практике находят применение сорта писчей бумаги № 1 массой $1\text{ м}^2\ 45\text{ г}$ по ГОСТ 3331-51 и др.

Бумага оберточная. Находят применение сорта бумаги разных прочностных показателей, например марки В по ГОСТ 1161-63 (пакеты для сборов-чаев), марки В массой $1\text{ м}^2\ 70\text{ г}$ по ГОСТ 8273-57 (для упаковки массы по 5 кг), марка Д массой $1\text{ м}^2\ 50\text{ г}$ по тому же ГОСТ, марка А водонепроницаемая массой $1\text{ м}^2\ 70\text{ г}$ по ГОСТ 8828-61.

Пергамент растительный (charta pergamentia). Получается обработкой бумаги 60% серной кислотой. Растительный пергамент следует испытывать на полноту отмывки серной кислоты (вода, в которой бу-

Мага намачивается, не должна приобретать кислой реакции и не обнаруживать сульфатов в растворе). Применяется растительный пергамент марки Б по ГОСТ 1341-60 и подпергамент марки П-3 по ГОСТ 1760-68. Пергамент и подпергамент — предметы первой необходимости в аптечной практике (обвязка склянок, подкладка под пробки, капсулы для порошков и т. д.). При намачивании пергамента в воде он делается мягким, не теряя своей прочности, и этим облегчает укупорку и ее герметичность.

Бумага парафинированная (*charta paraffinata*). Парафинированная бумага готовится путем пропитывания писчей бумаги расплавленным или растворенным в бензине парафином. Слой парафина не должен трескаться при сгибании бумаги. Непригодна для укупорки веществ, растворяющих парафин (скипидар, эфирные масла и др.). Применяется при отпуске гигроскопических веществ.

Бумага вошенная (*charta cerata*). Получение и назначение такие же, как для парафинированной бумаги.

Картон. По своим физическим свойствам картон сходен с бумагой, но отличается от нее высокой механической прочностью, зависящей также от его толщины. Картон применяется для изготовления коробок разных форматов и размеров в соответствии с технической документацией, утверждаемой в установленном порядке. Если коробки являются групповой тарой, они укомплектовываются перегородками или решетками (тоже из картона). Например, ампулы и флаконы с инъекционными лекарственными средствами упаковываются в коробки, изготовленные из коробочного картона марки А толщиной 0,4—0,7 мм по ГОСТ 7933-56.

Алигнин. Укупорочный, прокладочный и амортизационный материал (ГОСТ 12923-67).

Деревянные изделия. Досчатые или, чаще, фанерные ящики — тара для упаковки лекарственных материалов в насыпном виде (ангро) или как групповая тара. Изготавливаются разных размеров по специальной технической документации, утверждаемой в установленном порядке.

МЕТАЛЛИЧЕСКАЯ ТАРА И МАТЕРИАЛЫ. Металлы отличаются большой устойчивостью против механических воздействий; металлической таре можно придать любую форму, легко сделать ее герметичной. Относительная масса тары, т. е. отношение массы упаковки к массе содержащегося в ней материала, также незначительно. Особенно широко используется жель, оцинкованное железо (крупные емкости), а в ряде случаев — листовая алюминий, нержавеющая сталь и олово. Металлические материалы применяются с учетом химических свойств веществ и материалов, помещаемых в тару, исключающих взаимодействие с металлом.

Из листовых металлических материалов изготавливаются коробки, банки, бидоны и бочки (последние — из оцинкованного железа). Из олова, алюминия и специальных сплавов делают тубы для мазей. Все тарные металлические изделия изготавливаются в соответствии с утвержденной НТД.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМЕРНЫЕ МАТЕРИАЛЫ И ТАРА. Отечественная промышленность выпускает в настоящее время около 30 типов высокополимеров и сотни видов пластмасс на их основе.

Министерством здравоохранения СССР разрешены следующие синтетические полимерные материалы к применению в качестве тароупаковочных и укупорочных средств: 1) полиэтилен низкой плотности (высокого давления); 2) полиэтилен высокой плотности (низкого давления); 3) полипропилен; 4) полистирол блочный; 5) поливинилхлорид; 6) поликарбонат (дифлон); 7) фторопласт; 8) смесь полиэтилена высо-

кого давления с полиизобутиленом; 9) полиэтиленцеллофановая дублированная пленка; 10) резина на основе синтетического бутылкаучука.

Эти полимеры нетоксичны и устойчивы к воздействию наиболее широко применяемой группы медикаментов — водных и спиртовых препаратов, жирных и минеральных масел, большинства твердых порошкообразных, гранулированных и таблетированных препаратов. Изделия (тара из них) обеспечивают сохраняемость массы и качества препаратов и лекарственных форм в полном соответствии с требованиями действующей НТД.

Механическая прочность этих материалов превышает нагрузку, оказываемую на изделие в условиях производства (упаковка препаратов, этикетирование тары и т. д.) и эксплуатации.

Полиэтилен высокого давления (ПЭ в. д.). ПЭ в. д. в чистом виде представляет собой твердый, очень упругий, молочно-белый, жирный на ощупь материал без запаха и вкуса. Его плотность равна 0,91—0,93 г/см³. При переработке в пленку ПЭ в. д. становится мягким и прозрачным.

ПЭ в. д. является одним из наиболее чистых высокополимерных материалов. Количество веществ, вымывающихся из него дистиллированной водой и окисляющихся 0,01 н. раствором перманганата калия, не выходит за пределы нормы, установленной для дистиллированной воды инъекционного назначения. Из полиэтилена вымываются вещества, вызывающие образование пены при взбалтывании водных растворов, хранившихся в полиэтиленовых флаконах. Однако от этих веществ можно освободиться путем предварительного кипячения в воде наполненных водой флаконов в течение часа.

ПЭ в. д. обладает незначительной степенью поглощаемости лекарственных веществ. Заметное поглощение стенками из ПЭ в. д. наблюдается у растительных масел до 2%, у рыбьего жира — 3,28%, у глицерина — 1,16%, у винилина — 2,29%, у экстракта мужского папоротника — 1,62%, у жирных масел — 2—5%.

Поглощаемость препаратов не является препятствием для их хранения в емкостях из ПЭ в. д., за исключением амилнитрита, валидола, диэтилового эфира, скипидара, хлороформа, четыреххлористого углерода, эуфиллина, эвкалиптового, эфирного масла, масляных растворов для инъекций. Поглощая препарат, полиэтилен приобретает свойственные ему цвет и запах. И медикаменты, заключенные в полиэтиленовую тару, в свою очередь сохраняют без изменений свойственные им цвет и запах.

В качестве тароупаковочных и укупорочных средств ПЭ в. д. применяют в виде пленки, раздувных, литьевых и экструзионных изделий¹. Пленка используется для производства мешков, пакетов и контурной упаковки. Мешки и пакеты предназначены для транспортировки и временного хранения порошкообразных препаратов. Контурную упаковку применяют для таблетированных лекарственных средств (упаковка типа «Аут»). Из раздувных изделий используют флаконы и банки. Методом литья под давлением изготавливают упаковку типа стаканов, коробок, пробирок (для порошков, гранул, таблеток, драже, мазей), а также укупорочные средства — навинчиваемые и натяжные крышки, пробки различных видов и прокладки. Экструзией получают тубы и шприц-тубы.

Полиэтилен низкого давления (ПЭ н. д.) ПЭ н. д. в чистом виде представляет собой также твердый жесткий материал, жирный на ощупь, без запаха и вкуса.

¹ Пластмассовая тара для медикаментов. Всесоюзное информационное бюро ГАПУ МЗ СССР. — М., 1969.

ПЭ н. д. пригоден для изготовления флаконов, банок, стаканчиков, пробирок, коробок, навинчивающихся крышек. Материал непригоден для пробок и прокладок из-за жесткости.

Изделия из полиэтилена необходимо оберегать от воздействия прямых солнечных лучей и бактерицидного излучения. При длительном ультрафиолетовом облучении, а также при продолжительном нагревании в присутствии кислорода полиэтилен «стареет» — начинает издавать неприятный запах, уменьшается его прочность, образуются продукты окисления.

Полипропилен. Полипропилен синтезируют путем полимеризации пропилена $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_3$ в присутствии металлоорганических катализаторов. Полипропилен не имеет ни запаха, ни цвета.

По физическим и механическим свойствам полипропилен пригоден для изготовления изделий тех же видов, что и полиэтилен. Из него делают пленку, флаконы, банки, различные контейнеры, шприцы. Пригоден для изготовления жестких навинчиваемых крышек, емкостей для аэрозолей, больших бутылей, коробок, пленочной упаковки для порошкообразных и таблетированных препаратов. Полипропиленовые шприцы с лекарственными растворами считаются лучшей заменой применяемых в настоящее время полиэтиленовых шприц-тюбиков. Имеются данные о возможности стерилизации полипропиленовых упаковок автоклавированием при $120-128^\circ\text{C}$. Из отечественного материала создана разнообразная тара для мазей, порошкообразных гранулированных и таблетированных препаратов. Полипропилен несовместим с теми же веществами, которые указаны для ПЭ в. д.

Полистирол. Полистирол является продуктом полимеризации стирола $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$. Представляет собой твердый жесткий бесцветный материал с блестящей гладкой поверхностью, прозрачный в толстом слое, лишенный запаха и вкуса. Полистирол уступает полиэтилену и полипропилену по многим показателям механических свойств. Однако полистирол превосходит силикатное стекло по устойчивости к удару в 10 раз, уступая стеклу по твердости (царапающее воздействие) примерно в 40 раз. Твердость полистирола в 6—11 раз выше твердости полиэтилена.

Из полистирола не изготавливают изделий, требующих метода «раздува», т. е. флаконов, банок, бутылей и т. п. Из полистирола делают тару типа пробирок, стаканчиков, коробок. Тара из полистирола предназначена для упаковки сухих, твердых и мягких лекарственных форм. Полистирол несовместим с теми же веществами, которые указаны для ПЭ в. д., а также для всех форм инъекционного назначения.

Поливинилхлорид. Поливинилхлорид, или полихлорвинил, — твердый полупрозрачный материал. Получается полимеризацией винилхлорида. В отечественной фармацевтической практике применяется поливинилхлоридная жесткая пленка с целью изготовления так называемых контурных ячеистых упаковок для таблетированных препаратов. Несовместимость см. ПЭ в. д.

Поликарбонат (дифлон). Поликарбонат $\text{H}-[\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_6\text{H}_5-\text{O}-\text{CO}]_n-\text{Cl}$ представляет собой твердый жесткий светопрозрачный материал. Рекомендован для применения в контакте с водными, водно-спиртовыми и масляными растворами для глазных капель и инъекций, а также для укупорки различных лекарственных средств внутреннего и наружного применения. По физико-механическим свойствам поликарбонат пригоден для изготовления корпуса жесткой тары и жестких навинчиваемых крышек. Несовместимость с лекарственными веществами см. ПЭ в. д. и, кроме того, камфора, деготь, фенол.

Фторопласты. Фторопласты представляют собой полимеры фторпроизводных этилена. Отечественные фторопласты называют фтороланами.

Для производства изделий, контактирующих с медикаментами, разрешен фторолан-4. Он представляет собой полимер тетрафторэтилен ($\text{CF}_2\text{-CF}_2$). Фторолан-4— твердое вещество белого или сероватого цвета, полупрозрачное в тонком слое и непрозрачное в толстом слое, со скользкой поверхностью. Фторолан-4 относится к самым химически стойким пластическим массам. Так, на него совершенно не действуют кислоты, щелочи, окислители, растворители. Фторолан-4 используется для изготовления пробирок, навинчиваемых крышек, тары типа стаканов и крышек.

Смесь ПЭ в. д. с полиизобутиленом (ПОВ). ПОВ — блок-сополимер ПЭ в. д. с полиизобутиленом, получается вальцеванием смеси этих материалов в различном соотношении. В фармацевтической практике применяются марки ПОВ-30 и ПОВ-50 (с содержанием ПЭ в. д. 30% и 50%). ПОВ-30 и ПОВ-50 химически устойчивы к воздействию воды, этилового спирта, моющих и дезинфицирующих растворов. По физико-механическим свойствам ПОВ пригоден для изготовления только укупорочных средств в виде прокладки под навинчиваемую крышку или в виде пробки для укупорки водных и водно-спиртовых растворов. Несовместимость см. ПЭ в. д. и, кроме того, масла, жирные, эфирные, минеральные и лекарственные формы инъекционного назначения.

Комбинированная полиэтиленцеллофановая пленка (ПЦ). ПЦ — двухслойная пленка, состоящая из ПЭ в. д., нанесенного на целлофан. В фармацевтической практике применяют марку ПЦ-2, которая не расслаивается при многодневной выдержке в воде. ПЦ-2 пригодна для изготовления упаковок типа пакетов для порошкообразных медикаментов и контурной упаковки типа «Аут» для таблетирования препаратов. Соединение материала производится путем термосваривания полиэтиленовых слоев. На целлофановую поверхность упаковки легко наносятся надписи. Несовместимость см. ПЭ в. д. и целлюлозная пленка.

Резина. Резина — продукт вулканизации синтетического и натурального каучука. Характерное свойство резины — эластичность достигается путем добавления наполнителя и размягчителя. Из резин на основе синтетических каучуков рекомендована к применению в фармацевтической практике резина на основе бутилкаучука.

В фармацевтической практике резина используется только в качестве укупорочных средств — пробок и прокладок. По герметизирующим свойствам резина значительно превосходит пластмассы. Она рекомендована для укупорки водных, спиртоводных и масляных инъекционных и глазных растворов, а также для укупорки тары со всеми видами лекарственных форм внутреннего и наружного применения.

Используется в фармацевтической практике и резина на основе силиконового каучука, по основным свойствам не уступающая бутилкаучуковой резине. Резина на основе синтетического каучука по многим механическим свойствам (сопротивление разрыву, истираемость, твердость и др.) сбалансирована со свойствами резины, получаемой из натурального каучука, но уступает ей по эластичности.

Резина на основе природного каучука несовместима с амилнитритом, валидолом, диэтиловым эфиром, камфорой, фенолом, маслами (жирные и эфирные), метилсалицилатом, нефтепродуктами, с растворами аммиака, йода, перекиси водорода, перманганата калия, формальдегида и хлористого водорода), хлороформом, хлорэтилом, четыреххлористым углеродом, эуфиллином.

Резины на основе синтетических каучуков несовместимы с теми же веществами, что и резина на основе природного каучука, за исключением жирных масел и окисляющих препаратов, в том числе раствора перманганата калия и перекиси водорода.

Укупорочные средства

Для изготовления средств укупорки применяют полимерные материалы, алюминий, жель, стекло и кору пробкового дуба.

Полимерные материалы для укупорки используют в виде завинчивающихся и накидных (натяжных) крышек, пробок и прокладок. Стекло для укупорки применяют для изготовления притертых пробок. Алюминий и жель для укупорки используют в виде завинчивающихся и накидных (под обкатку) крышек (колпачков). Для герметизации металлической укупорки рекомендуется применять полимерные пробки и прокладки. Внутренняя поверхность жестяных крышек покрывается специальным лаком или клеем. БФ-2.

Кору пробкового дуба для укупорки применяют в виде конических пробок. Различают пробки из целого куска коры, клеевые (из нескольких крупных кусков коры) и композиционные (из прессованной дробленой коры). Целые пробки по качеству делятся на бархатные, полубархатные, средние и простые в зависимости от числа «чечевичек» — углублений, заполненных рыхлой легкокрошащейся массой. Для укупорки медикаментов рекомендуется употреблять бархатную (почти без «чечевичек») и полубархатную (с незначительным числом «чечевичек») целую пробку с подкладкой из полиэтиленовой пленки, целлофана, тонкой алюминиевой фольги, пергамента или подпергамента.

Применение укупорочных средств для инъекционных и глазных растворов указано в разделе «Лекарственные формы для инъекций».

Смолки. Герметизация укупорки достигается путем заливки горловины флаконов, банок, трубок, заполненных препаратом и закрытых пробкой или крышкой, смолками разных составов¹.

Фасовка

Значение фасовки

На фармацевтических заводах и фабриках, а также в отделениях запасов аптек, помимо изготовления, производится еще трудоемкая операция по фасовке изготовленных лекарств и препаратов. Под фасовкой понимается процесс технически оформленного дозирования веществ — разлива (жидкостей) или развешивания (твердых веществ) приготовленной продукции на такие небольшие количества, которые являются достаточными для потребителя на определенный отрезок времени. Фасовка неразрывно связана с упаковкой. К фасовке относятся также отсчет штучных дозированных лекарств (таблетки, драже, ампулы, желатиновые капсулы).

Фасовочные операции в укрупненном фармацевтическом производстве обычно сосредоточены в одном общезаводском фасовочном цехе, хотя этим не исключается придание отдельным цехам (таблеточный, ампульный) своих специализированных фасовочных отделений или участков при поточном методе производства.

Фасовка лекарств и галеновых препаратов долгое время была ручной операцией. В последние два десятилетия многие фасовочные операции удалось механизировать. Значительный вклад в развитие этого дела вложили непосредственные исполнители — рабочие и инженерно-технический персонал заводов, фабрик, а также аптечные работники (малая механизация).

¹ См. Справочник фармацевта. — М.: Медицина, 1973, с. 267.

Общая проверка качества тары (стеклянной и полимерных материалов) заключается в проверке отсутствия дефектов по соответствующим ГОСТ и трещин в стенках изделий, а также герметичности укупорочных средств (пробок).

Наличие малозаметных трещин в стеклах тары устанавливают выдерживанием изделий, заполненных спиртовым (70%) или водным раствором красителя (метиленовый голубой, бриллиантовый зеленый), на фильтровальной бумаге в течение 1 ч — при этом на бумаге и на поверхности изделий не должно быть следов красителя.

Негерметичность укупорки стеклянной тары со стеклянными (притертыми) и другими пробками, полимерной тары с полимерной укупоркой определяют путем выдерживания плотно укупоренной тары, заполненной на половину объема спиртовым (70%) или водным раствором тех же красителей, пробкой (крышкой) вниз и в боковом положении на фильтровальной бумаге в течение 1 ч — при этом на бумаге и на поверхности изделия не должно быть следов красителя.

Полимерные изделия проверяют на отсутствие неоднородной окраски, поверхностных загрязнений, точечных включений (в большом количестве), маслянистых внутренних разводов, вздутий, пузырей, незачищенного облоя, следа от литника, а также запаха и вкуса, передаваемого изделиями лекарственным препаратам и готовым лекарствам, которые будут в них фасоваться.

Наличие запаха и вкуса проверяют путем заполнения изделий свежепрокипяченной и остуженной до 45—50 °С дистиллированной водой, тару укупоривают и оставляют при комнатной температуре на 1 ч — после этого вода не должна приобретать постороннего запаха и вкуса.

Прочие дефекты полимерных изделий устанавливают визуально.

ПОДГОТОВКА СТЕКЛЯННОЙ ТАРЫ. Обеззараживание тары. Стеклянная тара независимо от источника ее поступления, а также назначения должна быть обеззаражена. Для этого тару выдерживают 2—3 ч в 2% растворе хлорамина Б либо хлорной извести или 1 ч в 1% свежеприготовленном растворе активированного хлорамина Б, или 2—3 ч в 10% растворе перекиси водорода при температуре 40 °С. Затем тару вынимают при помощи пинцета или резиновых перчаток из раствора, тщательно промывают свежепрокипяченной дистиллированной водой и укупоривают обеззараженными, заранее подобранными пробками. Раствор активированного хлорамина Б готовят на водопроводной воде путем добавления равного (по отношению к хлорамину Б) количества активатора — хлорида, сульфата или нитрата аммония.

Мойка посуды. Новую стеклянную тару освобождают от прокладочного материала (опилки, лигнин, бумага и др.), замачивают в теплой (50—60 °С) воде в течение 1—2 ч, затем моют с применением обычных моющих средств (горчица, мыло, гидрокарбонат натрия, синтетические средства), после чего тару тщательно ополаскивают вначале горячей водопроводной, а затем дистиллированной водой.

Тару, содержащую жировые загрязнения, протирают бумагой или опилками, кипятят в 3—5% растворе едкого натра, едкого кали, карбоната калия, карбоната натрия или других моющих средств в течение 1/2—1 ч, после чего тщательно ополаскивают горячей водопроводной, а затем дистиллированной водой. Мойка стеклянной тары, предназначенной для инъекционных и глазных растворов, указана в разделе «Лекарственные формы для инъекций».

Ополаскивание и мойку посуды производят водой вручную или специальными споласкивателями (рис. 83). Имеются автоматизированные машины для мытья стеклянных изделий.

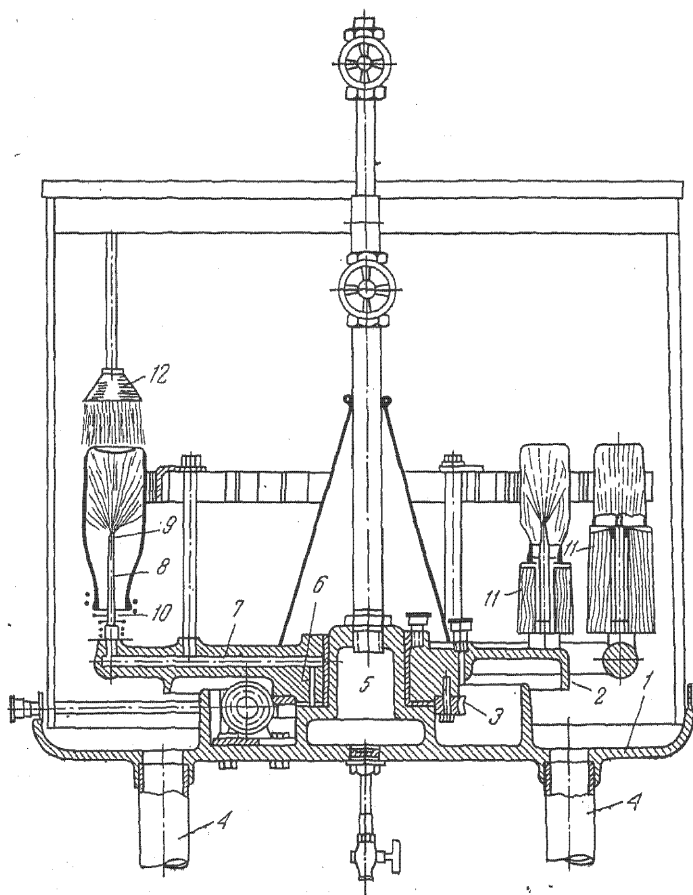


Рис. 88. Фонтанчиковый споласкиватель посуды.

1 — чан; 2 — вращающийся диск; 3 — червячный редуктор; 4 — канал-
зационная труба; 5 — ось; 6 — клапаны для прохода воды к соплам;
7 — радиальные каналы диска; 8 — споласкивающие трубки; 9 — сопло;
10 — пружина; 11 — деревянная колодка; 12 — душ для споласкивания
склянок.

Сушка посуды. Вымытую и обеззараженную во влажной среде стек-
лянную тару высушивают в термостате при температуре $150\text{--}160^\circ\text{C}$
в течение 1 ч. Высушенную тару, если она не сразу направляется под
наполнение, плотно укупоривают обеззараженными и высушенными
укупорочными средствами и хранят в плотно закрывающихся, пыле-
непроницаемых шкафах, покрашенных изнутри светлой масляной
краской. Баночки для мазей, не имеющие крышек, устанавливают в
шкафу вверх дном.

ПОДГОТОВКА ПОЛИМЕРНЫХ ИЗДЕЛИЙ. Мойка полимерных
изделий. Тара, упаковка и укупорка, изготовленные из полимерных
изделий, выдерживают действие обычных моющих средств (горчица,
мыло, гидрокарбонат натрия, едкие щелочи, аммиак, синтетические
средства) в течение 1 ч при температуре моющего раствора $50\text{--}60^\circ\text{C}$.
Применение абразивных средств (песок, зола и другие нерастворимые
средства) не допускается.

Применение ершей при обработке полимерных изделий в среде мою-
щих растворов допускается. Особое внимание следует обратить на
тщательное отмывание полимерных изделий от пыли. Отмывание этих
изделий от поверхностных загрязнений должно быть одинаково тща-
тельным как с внутренней, так и с наружной поверхности. Вымытые

полимерные изделия многократно ополаскивают сначала теплой водопроводной, а затем холодной дистиллированной водой.

Очистка полимерных изделий от водорастворимых веществ. Для этого вымытые и ополоснутые изделия из полистирола и блок-сополимера ПОВ выдерживают в дистиллированной воде в течение 3 ч при температуре воды 60 °С, из полиэтилена высокого давления — в течение 2 ч при температуре 70 °С, из поликарбоната, полипропилена и полиэтилена низкого давления — в течение 1 ч при 100 °С.

Резиновые изделия промывают многократно в проточной воде температуры 50—60 °С, затем кипятят по 30 мин последовательно в 1% растворе гидрокарбоната натрия, 1% растворе уксусной кислоты (ИР-119) или в 0,1% растворе хлористоводородной кислоты (ИР-20, ИР-21, И-51) и в дистиллированной воде, соблюдая отношение массы пробок к массе жидкости 1:5 и тщательно ополаскивая прокипяченные пробки после каждой жидкости в дистиллированной воде.

Правила обработки полимерных изделий, предназначенных для инъекционных и глазных растворов, указаны в разделе «Лекарственные формы для инъекций».

Обеззараживание полимерных изделий. Тару, упаковку и укупорку, изготовленные из полимерных материалов, выдерживающих общепринятые меры тепловой стерилизации, обеззараживают этими методами.

Кипячение и автоклавирование производят в дистиллированной воде соответственно в течение 1 ч и 30 мин, обработку текучим паром — 30 мин, тиндализацию в дистиллированной воде — 3 раза по 1 ч.

Совместимые с раствором перекиси водорода полимерные изделия, не выдерживающие тепловую стерилизацию, можно обеззараживать путем замачивания их в 10% растворе перекиси водорода в течение 3 ч при температуре 40 °С с последующим ополаскиванием стерильной дистиллированной водой. Правила обеззараживания полимерных изделий, предназначенных для инъекционных и глазных растворов, указаны в разделе «Лекарственные формы для инъекций».

Сушка полимерных изделий. Обеззараженные полимерные изделия, предназначенные для глазных и инъекционных растворов, сушить не рекомендуется. Изделия перед употреблением ополаскивают стерильным раствором, для упаковки (укупоривания) которого они предназначены, или стерильной дистиллированной водой.

Вымытые изделия, не предназначенные для упаковки (укупоривания) глазных и инъекционных растворов, высушивают в термошкафу при температуре не выше 60 °С не более 3 ч.

Изделия из резины, полиэтилена и других материалов, содержащих полиэтилен, предназначенные для упаковки (укупоривания) жиросодержащих препаратов, высушивают при температуре не выше 40 °С. Полистироловые изделия того же назначения высушивают на воздухе при комнатной температуре.

Полимерные изделия до их использования для фасовки следует хранить в комнатных условиях вдали от отопительной системы и нагревательных приборов, в плотно закрывающихся пыленепроницаемых шкафах, выкрашенных внутри светлой масляной краской.

ГЛАВА 12

МЕТРОЛОГИЧЕСКАЯ СЛУЖБА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ И НА ПРЕДПРИЯТИЯХ

Метрологией называется наука о мерах. В Министерстве здравоохранения СССР и министерствах здравоохранения союзных республик метрологическая служба осуществляется главными метрологами ми-

нистерств. Головной организацией метрологической службы в СССР является Всесоюзный научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники Министерства здравоохранения СССР.

Метрологическая служба Министерства здравоохранения СССР имеет своей задачей обеспечение в подведомственных учреждениях единства и достоверности измерений, являющихся одним из важнейших средств повышения качества медицинского обслуживания населения, эффективности научных исследований, совершенствования технологических процессов производства, повышения качества продукции, обеспечение безопасности труда, точного учета и рационального использования материальных ресурсов.

Измерительные операции в процессе производства лекарств (как аптечного, так и промышленного) являются повседневными. Определение массы отдельных компонентов лекарства, а также готового лекарства, включая его дозирование на отдельные приемы, может проводиться двояко: взвешиванием и отмериванием по объему жидкостей.

Взвешивание

Определение массы лекарственных средств путем взвешивания является универсальным и пригодно для веществ как твердой, так и жидкой консистенции. Для измерения массы тел служат особые приборы, называемые весами.

Операции взвешивания в аптечных учреждениях и на промышленных предприятиях отличаются по количеству взвешиваемых веществ и в связи с этим применяются весы разной грузоподъемности и конструкции.

Взвешивание в аптечных условиях

В аптечной практике применяются рычажные весы, относящиеся к категории технических весов 2-го класса.

Типы весов. Весы ручные (ВР) подвесные (аптекарские) — весы (рис. 84) с наибольшей допустимой нагрузкой в 1, 5, 10, 20, 50 и 100 г, предназначенные для взвешивания сыпучих веществ. Представляют собой небольшой длины (100—200 мм) равноплечее

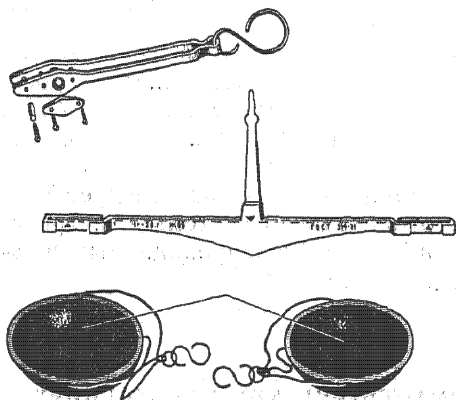


Рис. 84. Части ручных весов.

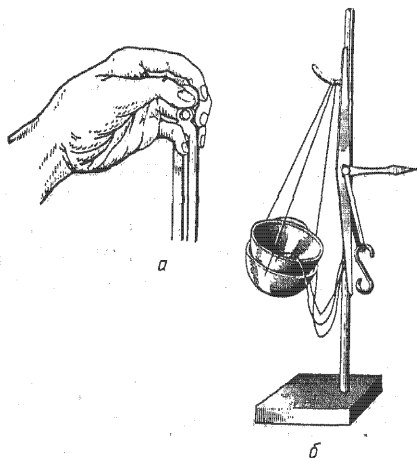
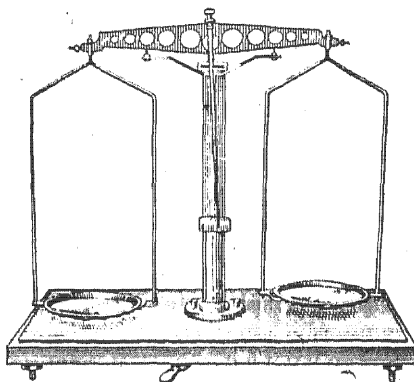


Рис. 85. Правильное положение руки (а) при взвешивании на ручных весах; хранение ручных весов (б).

Рис. 86. Весы тарирные на колонке (ВКТ).



металлическое коромысло 2, на концах которого на грузоприемных призмах, укрепленных в коромысле, подвешиваются чашечки 3 из пластмассы, фарфора или металла. В центре коромысла на опорной призме укреплен направленная вверх стрелка, совершающая колебания в просвете обоймы 1, которая снабжена кольцом. Чашечки обычно подвешиваются на шелковых шнурах без перекоса; свободный конец шнуров, служащий для тарирования весов, должен быть длиной 3—5 см. Наиболее практичными следует признать весы с чашечками, подвешенными на цепочке из нержавеющей стали. Правильное положение руки при взвешивании на ручных весах показано на рис. 85, а.

Для предохранения призмы от повреждения весы сохраняют в подвешенном виде (рис. б) или уложенными в коробку.

Весы тарирные на колонке (ВКТ) (весы Мора)¹ (рецептурные) — весы с наибольшей допустимой нагрузкой: 500 г и 1 кг, предназначенные для взвешивания жидких, густых и твердых веществ. Тарирными они называются потому, что отвешиванию всегда предшествует операция тарирования — уравнивания массы тары с помощью дробы. Основной частью весов (рис. 86) является равноплечее металлическое коромысло с тремя стальными призмами: двумя концевыми грузоподъемными и одной средней — опорной, которая опирается на стальную подушку, укрепленную на колонке весов. На обе грузоподъемные призмы подвешиваются стремени с лежащими на них съемными пластмассовыми или металлическими чашками. В коромысле укреплен перпендикулярно к нему направленная вниз, заостренная на конце длинная указательная стрелка. На концах коромысла закреплены на резьбе два винта с навинченными на них гайками, которые служат для уравнивания ненагруженных весов. На колонке весов на шелковом шнуре подвешен отвес для правильной их установки. Внизу к колонке привернута шкала, на которой нанесено 10—20 равномерных делений. Среднее деление шкалы служит для указания равновесия весов при горизонтальном положении коромысла. Весы имеют арретир, при поднимании которого призмы отделяются от подушек, а чашки опускаются на доску весов. В таком «нерабочем» положении призмы весов предохраняются от излишнего истирания. Колонка весов укреплена на установочной доске. Снизу в доску ввернуты на резьбе два регулировочных винта, позволяющих производить установку весов по отвесу.

К весам типа Т-2 (технические 2-го класса) относятся аптечные весы на колонке с арретиром Л-2/50, выпускаемые в Чехословакии. Их уст-

¹ Одна из первых тарирных моделей весов была предложена фармацевтом и виднейшим аналитиком Мором (1806—1879).

ройство и работа с ними аналогичны описанным выше для тарирных весов. Эти весы предназначены для взвешивания до 50 г. Они имеют две разные чашки: одна для разновеса, другая — для отвешивания различных лекарственных веществ. Разновес расположен в станине весов и при работе выдвигается из нее, что удобно при пользовании весами.

Наряду с этими весами в аптеке для взвешивания больших количеств лекарственных веществ (в отделении запасов) находят применение настольные, циферблатные и сотенные весы, широко применяемые в торговле и промышленности.

Метрологические параметры весов. Все весы должны обладать основными метрологическими качествами: устойчивостью, верностью, чувствительностью и постоянством показаний.

Устойчивость — способность весов, выведенных из равновесия, возвращаться после нескольких колебаний к первоначальному положению. Весы могут быть устойчивы при условии, если центр тяжести коромысла расположен ниже точки опоры на проходящей через нее вертикали. Чем ниже расположен центр тяжести коромысла, т. е. чем больше плечо, тем выше устойчивость весов и тем труднее вывести их из состояния равновесия.

Верностью (равноплечность) весов называется свойство их показывать правильное соотношение между массой взвешиваемого тела и стандартным грузом (разновес). Вследствие невозможности обеспечить у весов абсолютно точное равенство плеч и в связи с трением, создающимся в опорных деталях механизма, весы имеют ограниченную верность. В связи с этим для всех весов установлены максимальные допустимые погрешности, и весы считаются верными, если их погрешности не превышают установленных значений.

Проверку весов производят следующим образом (на примере тарирных весов). На левую чашку помещают гирию, равную $\frac{1}{10}$ наибольшей нагрузки (например, 100 г для весов с нагрузкой 1 кг). На правую чашку ставят тарирный стаканчик с песком и добиваются равновесия. Затем гирию и груз меняют местами. Если равновесие восстанавливается, то весы верны (равноплечи). При отсутствии равновесия на поднявшуюся чашку весов добавляют миллиграммовый разновес до приведения весов в состояние равновесия. Вес добавленных гирь в этом случае будет являться величиной неравноплечности весов. Совершенно аналогично определение у ненагруженных весов и при полной их нагрузке.

Государственными общесоюзными стандартами для каждого типоразмера весов установлены определенные значения допустимых погрешностей.

Чувствительностью весов называется их способность давать заметное отклонение от положения равновесия при незначительном изменении нагрузки. На практике чувствительность весов определяется минимальной нагрузкой (мг), вызывающей стандартное отклонение стрелки от положения равновесия. За стандартное отклонение принимается отклонение стрелки на 5 мм для тарирных весов и на угол в 5° для ручных весов.

Чувствительность весов зависит от:

1) расположения центра тяжести коромысла по отношению к точке опоры. Весы будут иметь наибольшую чувствительность при достаточной устойчивости в том случае, когда центр тяжести коромысла лежит как можно ближе к точке опоры, но во всяком случае ниже этой точки;

2) веса коромысла. Чем меньше вес коромысла, тем большую чувствительность при всех прочих условиях будут иметь весы. Для облегчения коромысла в нем делают вырезы круглой или другой формы;

3) длины плеч коромысла. Теоретически чем больше длина плеч коромысла, тем больше его чувствительность. Однако практически нецелесообразно изготавливать коромысла с длинными плечами, так как удлинение коромысла ведет к увеличению его массы, что вызывает уменьшение чувствительности. Наряду с этим при увеличении длины коромысла значительно возрастает прогиб его под действием груза, вследствие чего понижается центр тяжести коромысла и чувствительность весов уменьшается. Поэтому практически коромысла делают с как можно более короткими плечами.

На чувствительность весов оказывает большое влияние расположение рабочих ребер призм. Необходимо, чтобы рабочие ребра всех призм находились на одной прямой, так как если ребро опорной призмы будет выше прямой, проходящей через ребра грузоподъемных призм, то чувствительность будет падать с увеличением нагрузки. В том случае, если линия, соединяющая ребра грузоподъемных призм, проходит выше ребра опорной призмы, чувствительность весов с увеличением нагрузки будет до известного предела возрастать, после чего коромысло постепенно перейдет в неустойчивое положение и опрокинется.

Следует, наконец, отметить, что большинство весов, служащих для взвешивания с большей точностью (в том числе тарирные и ручные весы), имеют длинные стрелки. Это объясняется тем, что увеличение длины стрелки весов позволяет наблюдать и отсчитывать незначительные угловые отклонения коромысла, так как чем больше радиус (длина стрелки), тем длиннее дуга, соответствующая отклонению коромысла на один и тот же угол.

Ручные и тарирные весы считаются чувствительными, если при положении весов в равновесии с нагрузкой, равной $\frac{1}{10}$ и наибольшей допустимой, а также у ненагруженных весов грузик, соответствующий величине допустимой погрешности, прибавленный на одну из чашек, выведет весы из равновесия настолько, что стрелка у ручных весов выйдет за пределы обоймицы не менее чем наполовину своей длины, а у тарирных весов отклонится от среднего деления не менее чем на 5 мм.

Чувствительность весов настольных обыкновенных должна быть такой, чтобы давление на одну из чашек или площадок грузика массой, соответствующей величине допустимой погрешности, вызывало отклонение каждого указателя не менее чем на 5 мм от положения их равновесия.

Циферблатные весы считаются чувствительными, если добавление грузика, соответствующего цене деления шкалы, вызовет смещение стрелки на одно деление при любой нагрузке в допустимых пределах.

Чувствительность весов является весьма важным их качеством, и знать ее величину необходимо для того, чтобы отчетливо представлять, с какой точностью может быть проведено взвешивание на данных весах. Как следует из приведенных величин допустимых погрешностей, чувствительность весов (всех типов) падает с увеличением нагрузки.

Постоянством, или неизменностью, показаний называется свойство весов показывать одинаковые результаты при многократных определениях массы тела, проводимых на данных весах в одних и тех же условиях.

Гири и разновесы. Взвешивая тело, мы сравниваем его массу с величиной, принятой за единицу. За единицу массы принимается 1 г, т. е. масса 1 мл воды при 4°C .

При взвешивании пользуются гирями, понимая под ними меры массой от 1 до 20 кг. Для удобства пользования граммовые и миллиграммовые гири комплектуют в специальные наборы, называемые разно-

весами, и помещают в Деревянные футляры с гнездами. В наиболее полный набор граммовых гирь входит следующее число гирь с массой в граммах: 500—1, 200—2, 100—1, 50—1, 20—1, 10—1, 5—1, 2—2 и 1—1. В миллиграммовый разновес, обычно применяемый в аптечной практике, входит следующее число гирь с массой в миллиграммах: 500—1, 200—2, 400—1, 50—1, 20—2 и 10—1 (в отличие от аналитического разновеса, в котором имеются еще гири с массой 5, 2 и 1 мг и рейтер).

Граммовые гири имеют цилиндрическую форму с головкой и делаются из латуни, углеродистой стали и чугуна. Латунные и стальные гири имеют никелевое или хромовое покрытие. Миллиграммовые гири делают в форме пластинок из алюминия. В целях предупреждения ошибок миллиграммовый разновес изготавливают разной формы: шестигранной (500, 50 мг), четырехгранной (200, 20 мг) и треугольной (100, 10 мг).

Применяемые для взвешивания в аптеке гири должны отвечать требованиям 2-го класса точности. Допустимая погрешность в миллиграммах массы в этом случае следующая (\pm): для миллиграммовых гирь (10—500 мг) ± 2 ; для граммовых гирь: 1—2 г ± 4 ; 5 г ± 10 ; 20 г ± 15 ; 50 г ± 20 ; 100 г ± 25 ; 200 г ± 50 ; 500 г ± 100 . Для более крупных гирь в граммах (\pm): 1 кг $\pm 0,2$; 2 кг $\pm 0,3$; 5 кг $\pm 0,5$; 10 кг ± 1 ; 20 кг ± 2 .

Исправность весового хозяйства аптечных учреждений и производственных предприятий контролируется представителями местных отделений Комитета стандартов, мер и измерительных приборов при Совете Министров СССР. Весы всех типоразмеров проверяются один раз в 2 года; такие же сроки проверки установлены и для разновеса. При этом на коромыслах весов ручных, тарирных, настольных и сотенных наносится клеймо с указанием года проверки (выбиваются две последние цифры), например цифра «79» означает, что проверка весов была проведена в 1979 г. Клеймению при проверке подвергаются также гири, начиная с 1 г. Аналитические весы и разновесы к ним клеймению не подлежат; на них выдаются свидетельства установленной формы.

Метрическая система мер введена в СССР как общепотребительная и обязательная декретом Советского правительства от 14 сентября 1919 г. В аптечную практику она вошла еще в сентябре 1899 г.

Взвешивание в заводском производстве

В условиях заводского производства наряду со взвешиванием отдельных порций веществ применяется также взвешивание непрерывно движущихся твердых веществ или жидкостей. В связи с разными условиями взвешивания различают конструкции стационарных весов разной грузоподъемности и непрерывно действующих взвешивающих приспособлений (весомеры).

Там, где транспортируют твердые вещества при помощи ленты, можно непрерывно регистрировать их массу посредством весомера разных конструкций.

Отмеривание

Отмеривание в аптечной практике. Объемный метод работы по сравнению с весовым имеет заметные преимущества во времени, а быстрота оказания лекарственной помощи—одно из необходимых условий правильной организации аптечной работы. Вот почему в настоящее время в аптеках широко распространена так называемая бюреточная система (комплект специальных бюреток и пипеток), разрешившая вопрос отмеривания не только воды, но и жидкостей с другой относительной плотностью.

Бюреточные системы.
Объемный метод приготовления лекарств с использованием аналитических бюреток Мора стал применяться с 1912 г. в Петербурге в аптеках бывшей Петербургской больницы кассы социального страхования (ПЕБЕК). Однако более широкое внедрение бюреток и пипеток началось лишь после национализации аптек.

Аптечные бюретки изготавливаются емкостью 10, 25, 50, 100 и 200 мл. Длина бюреток всех объемов одинакова при соответственно различном их диаметре. Стандартная длина бюреток позволяет не только симметрично их располагать на вертушке, но и устанавливать шкалу их делений так, чтобы середина шкалы всегда находилась на уровне глаз ассистента, работающего с бюретками сидя. Бюретки (в количестве до 20) устанавливаются на круглой деревянной вертушке. Средняя часть вертушки за установленными на ней бюретками закрыта матовыми стеклами, за которыми укреплена электрическая лампочка. Бюретки для дистиллированной воды монтируются на отдельном штативе.

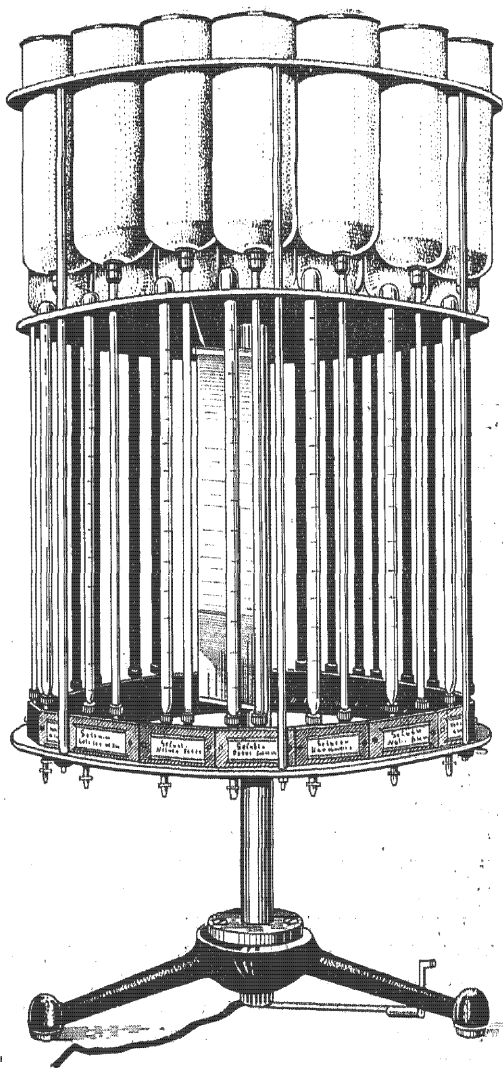


Рис. 87. Современная бюреточная установка. Общий вид.

ЦАНИИ в 1964 г. была разработана бюреточная установка на 16 бюреток, серийный выпуск которой на основе соглашения в рамках Совета экономической взаимопомощи (СЭВ) был освоен одним из предприятий Народной Республики Болгарии. Установка (рис. 87) представляет собой металлическую вертушку, на верхнем диске которой расположены цилиндрические с ионическим дном питающие сосуды из полиэтилена емкостью по 1 л. Сосуды соединены с полиэтиленовыми кранами посредством стеклянных питающих трубок. В корпусе кранов смонтировано по два диафрагменных клапана: «наполнение» и «слив». Стеклянные бюретки, так же как и питающие трубки, герметично смонтированы в гнездах корпусов кранов при помощи резьбовых штуцеров. Штуцера в завернутом положении сжимают уплотняющие резиновые втулки, надетые на концы бюреток и питающих трубок. Привод управления клапанами кранов ручной рычажно-тросиковый. Клавиши «наполнение» и «слив» расположены на треноге вертушки.

Бюреточные установки модели ЦАНИИ-64 сейчас находятся на ос-

нащений многих тысяч советских аптек и постепенно вытесняют из обихода бюретки модели 1957 г. ВНИИФ продолжает работу по дальнейшей модернизации бюреточной установки.

Аптечные пипетки представляют собой измерительные приборы для отмеривания небольших объемов жидкостей разной вязкости. Они состоят из градуированной трубки с резиновым баллончиком и тубусом в верхней ее части. Выпускаются пипетки емкостью 3, 6, 10, 15 и 25 мл. Аптечные пипетки являются неотъемлемой частью бюреточной системы.

Приготовление лекарств с помощью бюреточных установок оказывает большое влияние на повышение производительности труда и улучшение качества аптечной продукции. Если при отвешивании ингредиентов на весах ассистент может за рабочий день изготовить 60—70 жидких лекарств, то, пользуясь бюреточной системой, он изготавливает 200—250 лекарств.

Отмеривание и прием каплями. Малые количества жидкостей отмеривают каплями. Этот метод дозирования принят и в аптеке, и у постели больного. Основными факторами, определяющими массу капли, отрывающихся под действием собственной массы, являются поверхностное натяжение жидкости и величина площади капли (каплеобразующей поверхности). Эта зависимость может быть выражена следующей формулой:

$$P = \frac{2\pi r \cdot \sigma}{g},$$

где r — радиус наружной окружности выпускающей трубки; τ — поверхностное натяжение жидкостей в дин/см; g — ускорение силы тяжести.

Кроме того, масса капли зависит от формы отверстия, скорости потока к нему жидкости (от давления, под которым вытекает жидкость), степени покоя каплемера (отсутствие сотрясения), чистоты поверхности отрыва и некоторых других обстоятельств.

Для унификации массы капли фармакопеей введен стандартный («нормальный») каплемер, который представляет собой стеклянную трубку, внутренний диаметр которой равен 0,6 мм, а наружный — 3 мм (рис. 88). Фармакопея содержит таблицу капель для разных жидкостей, рассчитанных на применение нормального каплемера. Так, капля дистиллированной воды из нормального каплемера (при 20 °С) имеет массу 0,05 г, т. е. 1 г дистиллированной воды соответствует 20 каплям. Водные растворы спирта содержат в 1 г: 40% спирт — 47 капель, 95% — 65 капель, этиловый эфир — 87 капель.

Наряду со стандартным каплемером в аптечной практике широко применяются эмпирические склянки — капельницы, предназначенные для определенных жидкостей. В этом случае определяют массу 100 капель данной жидкости из данной капельницы и рассчитывают, сколько капель находится в 1 г (или 1 мл) жидкости, и массу одной капли. На склянку наклеивают соответствующую этикетку.

Уточнение дозы при приеме лекарства на дому достигается двояким путем: 1) отпуском жидких лекарств в склянках-капельницах с носи-

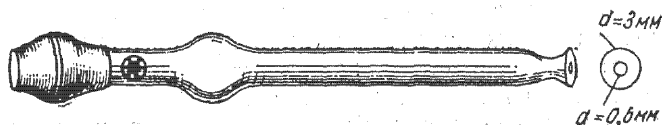


Рис. 88. Нормальный каплемер.

ком, имеющим канавку для стекания жидкости; 2) приложением к склянке с лекарством пипеток.

Для дозирования жидких лекарств на дому у больного допускается применение также условных мер, каковыми являются чайная ложка — 5 мл, десертная — 10 мл, столовая — 15 мл, рюмка — 25 мл, стакан — 200 мл. Вместо указанных мер целесообразнее применять стаканчики для приема лекарств, имеющие градуировку на чайную, десертную и столовую ложки.

Отмеривание в заводском производстве

В условиях заводского производства для отмеривания жидкостей широко используются мерники. Для определения объема (а следовательно, и массы) жидкости в потоке в простейшем случае применяют два мерника, один из которых наполняется, в то время как другой опорожняется. Для определения объема (массы) жидкости, проходящей через определенное сечение трубопровода, прибегают к помощи специальных приборов (прибор «Диафрагма», прибор Вентури, труба Пито, струйный измеритель и др.).

ТЕХНОЛОГИЯ СУММАРНЫХ (ГАЛЕНОВЫХ) ПРЕПАРАТОВ

ГЛАВА 13

ГАЛЕНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ КАК ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА СУММАРНОГО СОСТАВА

Галеновые¹ препараты необходимо рассматривать как специфическую группу лекарственных средств, которые наравне с химико-фармацевтическими и другими препаратами входят в состав лекарств. Галеновыми они называются по фамилии знаменитого римского врача и фармацевта Клавдия Галена, жившего в 131—201 гг. н. э. Термин «галеновые препараты» появился в фармации спустя 13 веков после смерти Галена.

Галеновые препараты не являются химически индивидуальными веществами, а представляют собой комплексы веществ более или менее сложного состава. В этом их принципиальное отличие от химико-фармацевтических и других препаратов, являющихся индивидуальными веществами.

Извлечение, содержащее комплекс веществ, часто действует несколько иначе, чем отдельное выделенное из него химически чистое вещество. Несомненно, лечебное действие галеновых препаратов обусловлено не каким-либо одним действующим веществом растений, а всем комплексом находящихся в них биологически активных веществ, усиливающих, ослабляющих или видоизменяющих действие основных веществ. Действительно, стоит только подвергнуть детальному химическому исследованию любое растение, как мы найдем в нем ряд веществ, начиная от неорганических и кончая белками, ферментами, пигментами, витаминами, фитонцидами. Поскольку все эти вещества переходят в извлечение, совершенно очевидно, что галеновые препараты могут оказывать разностороннее физиологическое действие. Вот почему опийные галеновые препараты по своему действию не совсем аналогичны морфину; нельзя провести знака равенства и между экстрактом спорыньи и эргометрином, аскорбиновой кислотой и концентратом шиповника и т. д. В некоторых случаях галеновые препараты имеют определенные преимущества перед синтетическими химическими препаратами.

Галеновые препараты прошли сложный путь развития. Эти изменения касались номенклатуры как групп галеновых препаратов, так и препаратов внутри отдельных групп. Одновременно менялись методы их приготовления, совершенствовалась аппаратура.

К числу первых препаратов, типичных для эпохи Галена, относятся вытяжки из сырья растительного и животного происхождения, получаемые с помощью вина, масел и жиров (медицинские масла, медицинские вина). Эти жидкости извлекали вещества с определенным биологическим действием. При должном хранении получаемые

¹ Правильнее было бы говорить «галеновы», так же как, например, глауберова соль, а не глауберовая.

препараты были пригодны для применения в течение длительного времени. После того как были подмечены консервирующие свойства меда и уксуса, стали получать вытяжки с помощью этих веществ. Появились лекарственные меды, лекарственные уксусы и более сложные препараты — уксусомеды.

В эпоху развития фармации, связанной с именами Авиценны, древних грузинских, азербайджанских, армянских и арабских врачей и лекарей-исследователей, появились новые группы галеновых препаратов, в частности ароматные воды, получаемые перегонкой эфиромасличных растений, сиропы, юлепы (ароматные воды, подслащенные сиропами). К более позднему периоду этой эпохи нужно отнести пополнение каталога эссенциями — соками, выжатыми из сочных растений, а также лоохами и рообами. Последние препараты необходимо рассматривать как первые водные экстракты. Рообами назывались сгущенные соки растений и сгущенные водные вытяжки некоторых плодов, а лоохи представляли собой смесь нескольких упаренных водных растительных вытяжек, смешанных затем с медом.

Открытие алхимиком Раймондом Луллием спирта и другие достижения алхимиков в области усовершенствования некоторых технологических процессов (перегонка, фильтрование и др.) внесли значительное оживление в технологию галеновых препаратов. Появились ароматные спирты (растворы пахучих веществ в спирту) и ароматные эссенции (настойки душистых растений на спирту). Широкое внедрение Парацельсом настоек и экстрактов существенно повлияло на состав препаратов. Отпала необходимость в вине как экстрагенте. До XX века дошли лишь одиночные прописи медицинских вин. В меньшей степени, но то же произошло и с медицинскими маслами. Резкий и неприятный вкус уксусов и уксусомедов при отсутствии существенных положительных качеств явился причиной постепенного их исключения из номенклатуры галеновых препаратов. Еще скорее вышли из употребления менее стойкие юлепы, лоохи и рообы. Все остальные группы препаратов, особенно экстракты и настойки, получили дальнейшее развитие и занимают прочное место в современном каталоге галеновых препаратов.

В 60-х годах XIX века появились новые препараты галенового типа, названные новогаленовыми. Они представляют собой извлечения из лекарственных растений, частично или полностью освобожденные от сопровождающих веществ, в чем состоит основное отличие новогаленовых препаратов от обычных экстрактов. В связи с этим действие их на организм имеет свои особенности.

Перспективной является также проблема приготовления препаратов из свежесобранного растительного сырья.

Наряду с новогаленовыми препаратами в конце XIX века начало развиваться производство органо-препаратов, представляющих собой сухие и жидкие экстракты желез внутренней секреции, содержащие гормоны. В основе процесса изготовления большинства органо-препаратов лежат те же принципы, что и при производстве галеновых препаратов. По этой причине к числу препаратов галенового типа относятся также препараты ферментов (например, пепсина).

Открытие Н. И. Луниным витаминов привело к созданию новой группы лекарственных средств — препаратов витаминов. Некоторые из них являются препаратами галенового типа (концентрат шиповника и др.). То же можно сказать и о препаратах фитонцидов, открытых Б. П. Токиным (аллилсат, аллилглицер и др.). В форме галеновых препаратов выпускаются и некоторые препараты биогенных стимуляторов, открытых В. Н. Филатовым (экстракт алоэ).

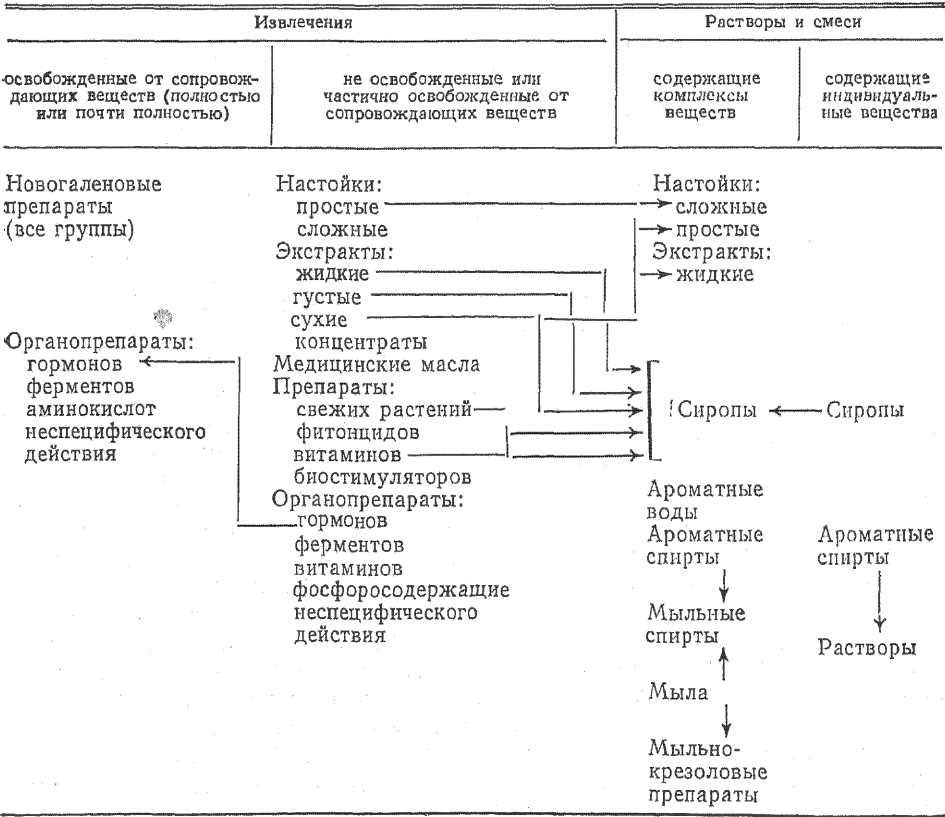
Кроме разработанных препаратов, в основе получения большинства которых лежат процессы извлечения, имеется также ряд галеновых препаратов, иных по своей природе. К ним относятся медицинские мыла, первые прописи которых были известны еще в эпоху Галена. С открытием спирта появились мыльные спирты. В начале XIX века эта группа пополнилась мыльно-крезоловыми препаратами. В основе производства мыл и мыльно-крезоловых препаратов лежит уже химический процесс — омыление. Однако получаемые при этом продукты представляют собой более или менее сложные комплексы веществ, что в некоторой степени роднит их с галеновыми препаратами.

Наконец, имеется группа галеновых препаратов, представляющих собой водные или спиртовые растворы, содержащие индивидуальные вещества или их комплекс. Они получают в результате химической реакции (например, фаулеров раствор мышьяка) и их необходимо рассматривать как группу препаратов, переходную к химио-фармацевтическим.

Из приведенного обзора видно, что галеновые препараты не представляют собой однородную (в технологическом отношении) категорию лекарственных средств.

Неоднородность галеновых препаратов является причиной того, что до сих пор не разработана их научно обоснованная классификация. При изложении курса мы будем придерживаться классификации, не претендующей на законченность, но, по нашему мнению, достаточно отражающей природу галеновых препаратов и взаимосвязь между отдельными группами (см. схему).

Общая классификация суммарных (галеновых) препаратов и их взаимосвязи



Процессы экстрагирования (извлечения) имеют весьма большое значение в современной фармации. Путем извлечения получается основная группа суммарных (галеновых) препаратов — экстракты и настои, а также новогаленовые препараты, полифракционные экстракты, извлечения из свежих растений и ряд других. Экстракционный процесс лежит в основе технологии многих препаратов, получаемых из сырья животного происхождения (препараты гормонов, ферментов и др.).

Экстракционный процесс лежит в основе не только производства суммарных препаратов, но и технологии выделения из сырья индивидуальных фармакологически активных веществ (алкалоиды, гликозиды, сапонины и др.).

Долгое время экстракция растительного сырья производилась примитивными малопродуктивными способами, базировавшимися на догматических регламентациях. Набор экстрагентов был очень ограниченным. Причиной являлась недостаточная изученность экстракции лекарственного растительного сырья как одной из форм массообменного процесса в системе твердое тело — жидкость. К познанию этого процесса советскими учеными было проложено много путей. В результате исследований, проведенных в ЛХФИ, I ММИ, ВНИХФИ, ВИЛР, ХНИХФИ и ПФИ, в настоящее время мы можем более или менее достоверно представить себе механизм процесса, протекающего при извлечении фармакологически активных веществ из лекарственного растительного сырья.

Сущность процесса извлечения

В процессе извлечения преобладают диффузионные (массообменные) явления, основанные на выравнивании концентрации между растворителями (экстрагент) и раствором веществ, содержащихся в клетке. Различают диффузию: 1) молекулярную и 2) конвективную.

Молекулярной диффузией называется обусловленный хаотическим движением молекул процесс постепенного взаимного проникновения веществ (жидких или газообразных), граничащих друг с другом и находящихся в макроскопическом покое. Интенсивность диффузии зависит от кинетической энергии молекул. Чем она выше, тем интенсивнее протекает диффузионный процесс. Например, газы легко диффундируют друг в друга, поскольку молекулы их движутся с большими скоростями. Жидкости и растворы, движение молекул в которых более ограничено, диффундируют значительно медленнее.

Движущей силой диффузионного процесса является разность концентраций растворенных веществ в соприкасающихся жидкостях. Чем больше будет разница концентраций, тем большее количество вещества переместится при всех прочих равных условиях за одно и то же время. Скорость диффузии увеличивается при повышении температуры, поскольку при этом возрастает скорость движения молекул. Скорость диффузии зависит от относительной молекулярной массы вещества. На диффузионный процесс, естественно, влияет величина поверхности, разделяющей вещества, а также толщина слоя, через который происходит диффузия. Очевидно, чем больше поверхность раздела, тем больше продиффундируют вещества, и чем толще слой, тем медленнее идет выравнивание концентрации. Наконец, перемещение вещества требует определенного времени. Чем дольше длится диффузия, тем больше вещества переходит из одной среды в другую.

Влияние факторов на процессы диффузии может быть выражено математически следующим уравнением:

$$S = DF \frac{C - c}{x} \tau,$$

где S — количество продиффундировавшего вещества в кг; $C - c$ — разность концентраций в кг/м³; F — поверхность раздела фаз в м²; τ — время диффузии в с; x — толщина слоя, через который происходит диффузия в м; D — коэффициент молекулярной диффузии, показывающий количество вещества в кг, которое продиффундирует за 1 с через поверхность в 1 м², при толщине слоя 1 м и разности концентраций в 1 кг/м³.

Согласно этому уравнению, называемому законом диффузии Фика, количество продиффундировавшего вещества прямо пропорционально разности концентраций, поверхности раздела фаз, времени диффузии, коэффициенту диффузии и обратно пропорционально толщине слоя.

Что касается коэффициента диффузии, то его математическое выражение было дано Эйнштейном:

$$D = \frac{RT}{N_0} \cdot \frac{1}{6\pi\eta r},$$

где R — газовая постоянная 8,32 Дж/(град·моль); T — абсолютная температура; N_0 — число Авогадро ($6,06 \cdot 10^{23}$); η — вязкость в н/(с·м²); r — радиус диффундирующих частиц в м.

Из приведенного уравнения видно, что коэффициент диффузии увеличивается с повышением температуры и уменьшается с увеличением вязкости среды и размера частиц вещества. Иначе говоря, чем меньше радиус диффундирующих частиц, тем быстрее идет диффузия. Например, растворы белков, слизи и т. п. диффундируют очень медленно, потому что они как высокомолекулярные соединения имеют очень низкие коэффициенты диффузии. Совершенно другая картина наблюдается в растворах веществ, находящихся в состоянии молекулярной или ионно-молекулярной дисперсии. Эти вещества как имеющие относительно малые размеры частиц диффундируют несравнимо быстрее.

В практике численные значения коэффициентов молекулярной диффузии берут из справочников или специально рассчитывают.

Конвективный перенос вещества происходит в результате сотрясения, изменения температуры, перемешивания и т. д., т. е. причин, вызывающих перемещение жидкости, а вместе с ней и растворенного вещества в турбулентном потоке. Иначе говоря, механизм конвективной диффузии состоит в переносе вещества в виде отдельных небольших объемов его раствора, причем внутри этих малых объемов имеет место и молекулярная диффузия. Конвективная диффузия подчиняется закону, согласно которому скорость конвективной диффузии возрастает с увеличением поверхности контакта фаз, разности концентраций, продолжительности процесса и коэффициента конвективной диффузии. Математически эта зависимость выражается следующим образом:

$$S = \beta F (C - c) \tau,$$

где β — коэффициент конвективной диффузии, представляющий собой количество вещества, переносимое за 1 с через поверхность в 1 м², при разности концентраций, равной 1 кг/м³; S — количество вещества, перешедшего из жидкой фазы в движущийся поток другой жидкости в кг; F — поверхность раздела в м²; $C - c$ — разность концентраций вещества, переходящего в поток, у поверхности раздела фаз (C) и в центре движущегося потока (c) в кг/м³; τ — время в с.

При конвективной диффузии размер молекул диффундирующего вещества, вязкость растворителя, кинетическая энергия молекул становятся второстепенными. Главными для скорости конвективного переноса вещества становятся гидродинамические условия, т. е. скорость

и режим движения жидкости. Таким образом, молекулярный и конвективный переносы вещества отличаются друг от друга не только механизмом, но и тем, что скорость их протекания зависит от разнородных групп факторов. Обычно скорость конвективного переноса веществ во много раз больше скорости молекулярного переноса.

Разбираемые нами положения относятся к так называемой свободной диффузии, т. е. к такому случаю, когда между соприкасающимися растворами или жидкостями нет никаких перегородок, иначе говоря, когда молекулярная и конвективная диффузии протекают свободно, не встречая на своем пути каких-либо преград.

Процесс же извлечения биологически активных веществ из растительного сырья осложняется рядом особенностей. Во-первых, на пути к веществам, содержащимся в клетке, находится клеточная стенка, физиологическое состояние которой может быть различным. Остановимся более подробно на этом весьма важном обстоятельстве. Живая растительная клетка имеет пристенный слой протоплазмы большей или меньшей толщины. Этот пристенный слой протоплазмы накладывает особый отпечаток на свойства клеточной стенки как перегородки, отделяющей раствор внутри клетки (клеточный сок) от жидкости вне клетки. Пока протоплазма жива, клеточная стенка является полупроницаемой перегородкой, не пропускающей наружу вещества, растворенные в клеточном соке. Например, сколько ни вымачивать в холодной воде кусок только что выкопанного солодкового корня, обладающего приторно сладким вкусом, вода не приобретает сладкого вкуса, так как клеточные стенки не пропустят растворенных в клеточном соке глицирризина и сахаристых веществ. В этом случае возможно лишь проникновение воды внутрь клетки (осмос).

Совершенно по-другому ведет себя мертвая растительная клетка. Необходимо подчеркнуть, что подавляющее большинство экстракционных препаратов готовится из высушенного лекарственного растительного сырья, т. е. обезвоженного путем тепловой сушки. В случае получения препаратов из свежих растений клетки умерщвляют этиловым спиртом, который очень гигроскопичен и при соприкосновении с растительной клеткой обезвоживает ее, вызывая сильнейший плазмолиз. Умерщвление клеток сырья животного происхождения достигается теми же способами: сушкой и обезвоживанием спиртом и ацетоном.

Вследствие гибели протоплазмы клеточная стенка теряет характер полупроницаемой перегородки и начинает пропускать вещества в обе стороны. Иначе говоря, клеточная стенка приобретает свойства пористой перегородки, а извлечение — характер диализа, т. е. диффузии через пористую перегородку. При этом процесс извлечения приобретает свои особенности. Прежде всего наличие пористой перегородки отражается на скорости диффузии — снижает ее. Далее через поры перегородки могут пройти только те вещества, частицы которых не превышают определенных размеров. Наконец, имеется еще одна существенная особенность — явление десорбции, наблюдаемое в клетке после проникновения в нее экстрагента. Еще М. В. Цвет в своих классических исследованиях по хлорофиллу показал, что после проникновения экстрагента в клетку одновременно с растворением протекает процесс десорбции, поскольку вещества внутри клетки связаны силами притяжения и необходимо прежде всего преодоление этих адсорбционных сил субстрата.

Таким образом, извлечение необходимо рассматривать как сложный процесс, состоящий из отдельных моментов: диализа, десорбции, растворения и диффузии, протекающих самостоятельно и одновременно как единое целое, как один общий процесс. Процесс извлечения начинается

ся с проникновения экстрагента внутрь частичек (кусочков) растительного сырья. Вначале по макро-, затем микротрещинам, по межклеточным ходам и межклеточникам экстрагент достигает клеток и получает возможность диффундировать через клеточные стенки (диализ). По мере проникновения экстрагента в клетку ее содержимое (спавшееся при сушке растения в небольшой комочек) начинает набухать и переходить в раствор (десорбция и растворение). Затем ввиду разницы между концентрацией раствора в клетке и вне ее начинается молекулярный перенос растворенных веществ в обратном направлении через клеточную стенку (диализ); вначале в экстрагент, находящийся в межклетниках и межклеточных ходах, а затем в экстрагент, заполняющий микро- и макротрещины и, наконец, в экстрагент, омывающий кусочек растительного материала.

Механизм диффузии через клеточную мембрану, согласно теории равновесной сорбции, заключается в следующем: молекулы диффундирующего вещества сорбируются материалом мембраны, диффундируют через нее и десорбируются с другой ее стороны; при этом скорость диффузии вещества через мембрану лимитируется градиентом концентрации и характеристикой самой мембраны. После выноса веществ из клетки их диффузия фактически становится свободной молекулярной диффузией, правда ограниченной узкими просветами и длиной ходов выноса веществ к наружной поверхности.

Весь этот сложный комплекс диффузионных явлений, протекающих внутри кусочков растительного материала, называют внутренней диффузией. В основном он складывается из диффузии через пористую перегородку (стенка мертвой клетки) и свободной молекулярной диффузии. Это дает возможность применить уравнение Фика к количественной характеристике этой первой стадии экстракции, но лишь с поправкой на имеющиеся особенности.

Совершенно естественно, что величина коэффициента диффузии в порах растительного материала будет значительно меньше, чем для свободной диффузии. Так, например, если величина коэффициента свободной диффузии для большинства природных соединений составляет 10^{-4} — 10^{-5} г/(см²·с), то для этих же соединений величина коэффициента диффузии в порах растительного материала на 2—3 порядка меньше, т. е. 10^{-7} — 10^{-8} г см²/с.

Для выражения величины коэффициента диффузии в порах растительного материала в уравнение Эйнштейна для свободной диффузии нужно вводить поправочный коэффициент B , учитывающий все осложнения процесса.

$$D_{\text{вн}} = \frac{RT}{N_0} \cdot \frac{1}{6\pi\eta r} \cdot B.$$

Тогда в уравнение Фика для переноса вещества в порах растительного материала вместо коэффициента свободной диффузии нужно будет поставить значение коэффициента внутренней диффузии ($D_{\text{вн}}$):

$$S = \frac{D_{\text{вн}} \cdot F(C - c) \cdot \tau}{x}.$$

После молекулярного переноса извлеченных веществ к наружной поверхности кусочков экстрагируемого сырья процесс экстракции вступает во вторую стадию.

В настоящее время общепризнанно существование на поверхности частиц твердой фазы (кусочков сырья) пристенного слоя экстрагента, называемого диффузионным пограничным слоем. Вещества, вынесен-

ные на поверхность кусочков, проникают в диффузионный пограничный слой, полностью подчиняясь закону свободной молекулярной диффузии. Толщина диффузионного слоя зависит от гидродинамики процесса и в основном от скорости перемещения экстрагента. Если экстрагент и сырье находятся в состоянии относительного покоя, то диффузионный слой равняется толщине всего слоя неподвижной жидкости. Очевидно, что массоперенос в этом случае во всей толщине экстрагента будет осуществляться только молекулярной диффузией.

Уже при небольших скоростях перемещения экстрагента относительно твердой фазы пограничный диффузионный слой уменьшается, приобретая какую-то определенную величину. Наступает третья, конечная, стадия экстракции, когда вещества, поступившие в диффузионный слой, переносятся в центр потока конвективной диффузией.

При больших скоростях перемещения экстрагента толщина диффузионного слоя может стать равной нулю. Перенос вещества молекулярной диффузией происходит в этом случае только в частицах растительного сырья. За пределами частиц, т. е. в экстрагенте, перенос вещества осуществляется конвективной диффузией, которая при больших скоростях перемещения экстрагента возрастает до бесконечности: перенос и распределение вещества по всему объему вытяжки происходят практически мгновенно.

Таким образом, процесс экстракции растительного сырья состоит из трех стадий.

Стадия 1. «Внутренняя» диффузия, охватывающая все явления переноса вещества внутри частиц сырья; количественно оценивается величиной коэффициента $D_{вн}$.

Стадия 2. Перенос вещества в пределах непосредственного диффузионного пограничного слоя; количественно оценивается величиной коэффициента D .

Стадия 3. Перенос вещества движущимся экстрагентом (конвективная диффузия); количественно оценивается величиной коэффициента β .

Для количественной оценки общего переноса вещества, каким бы способом он ни осуществлялся, существует понятие «массопередача».

Массопередача, естественно, так же как молекулярная и конвективная диффузии, означает перенос вещества при отклонении системы от равновесия из фазы с большей концентрацией в фазу с меньшей концентрацией. Эта разность концентраций является движущей силой процесса массопередачи. Кроме того, скорость перехода вещества пропорциональна поверхности соприкосновения фаз. Математически эта зависимость выражается формулой:

$$S = KF(C - c) \tau,$$

где K — коэффициент массопередачи, означающий количество вещества, переносимое за 1 с через поверхность в 1 м^2 при разности концентраций, равной 1 кг/м^3 ; S — количество вещества, переходящего из одной фазы в другую в кг; F — поверхность соприкосновения фаз в м^2 ; τ — время в с; $C - c$ — движущая сила процесса массообмена — разность концентраций вещества, переходящего из одной фазы в другую в кг/м^3 .

Из этого уравнения следует, что количество вещества, переходящее в единицу времени из одной фазы в другую, пропорционально коэффициенту массопередачи, поверхности контакта фаз, продолжительности процесса и разности концентраций. Коэффициент массопередачи суммирует все величины, являющиеся количественными характеристиками всех перечисленных выше этапов диффузионного пути в процессе экстракции.

Связь коэффициента массопередачи и коэффициентов всех видов диффузии определяется следующим уравнением:

$$K = \frac{1}{\frac{2r}{nD_{\text{вн}}} + \frac{\delta}{D} + \frac{1}{\beta}},$$

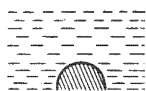
где $2r$ — толщина частицы растительного сырья; n — коэффициент; $D_{\text{вн}}$ — коэффициент внутренней диффузии; D — коэффициент молекулярной диффузии; δ — толщина диффузионного пограничного слоя; β — коэффициент конвективной диффузии.

Анализ уравнения показывает (рис. 89), что при отсутствии конвекции коэффициент конвективной диффузии равен нулю, а толщина диффузионного слоя становится равной толщине всего экстрагента. Значит, третий этап диффузии отпадает, а коэффициент массопередачи определяется только внутренней диффузией и свободной молекулярной диффузией в неподвижной жидкости. Такое явление наблюдается при мацерации без перемешивания. Указанный способ экстракции самый длительный.

В том случае, когда экстрагент перемещается хотя бы с незначительной скоростью, коэффициент массопередачи определяется количественными характеристиками всех трех этапов диффузионного пути. Скорость этого способа экстракции выше, так как уменьшается слой неподвижной жидкости и появляются конвекционные токи, способствующие переносу вещества. Такой способ экстракции характерен для мацерации с перемешиванием, перколяции, быстротекущей перколяции, непрерывной противоточной экстракции и др. И, наконец, в некоторых случаях могут отсутствовать второй и третий этапы диффузионного пути. Это явление возможно при больших скоростях перемещения жидкости. В этом случае коэффициент конвективной диффузии возрастает до бесконечности, т. е. конвективный массоперенос осуществляется мгновенно и, следовательно, третий член уравнения отпадает. Вместе с тем становится равной нулю и толщина диффузионного слоя, поэтому второй член уравнения также отпадает. Коэффициент массопередачи в таких случаях определяется только коэффициентом диффузии в порах растительного сырья. Типичным примером этого способа экстракции является вихревая экстракция.

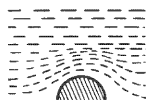
Явления на границе раздела фаз
 $S = K F \Delta C \tau$

1. Жидкая фаза неподвижна



$$K = \frac{1}{\frac{2r}{n \cdot D_{\text{вн}}} + \frac{\delta}{D}}$$

2. Жидкая фаза перемещается с небольшой скоростью



$$K = \frac{1}{\frac{2r}{n \cdot D_{\text{вн}}} + \frac{\delta}{D} + \frac{1}{\beta}}$$

3. Жидкая фаза перемещается с большой скоростью



$$K = \frac{1}{\frac{2r}{n \cdot D_{\text{вн}}}}$$

Второй и третий этапы диффузионного пути, как было показано выше, могут отсутствовать, но наличие первого этапа неотделимо от самого существа процесса экстракции из растительного сырья.

Следует отметить, что вещества, находящиеся в клетке с разорванными стенками, значительно легче вовлекаются экстрагентом. Здесь происходит простое вымывание.

Знание теоретических основ экстракции дает возможность технологу разумно вести этот производственный процесс и тем самым обеспечить наиболее полное и в самый короткий срок извлечение действующих веществ.

Рис. 89. Явления на границе раздела фаз при экстракции растительного сырья. Объяснение в тексте.

Из факторов, влияющих на полноту и скорость извлечения, которые поддаются регулированию и, следовательно, могут быть изменены в желательную сторону, основными являются: выбор экстрагента, степень измельчения сырья, разность концентраций, температура, вязкость экстрагента, продолжительность извлечения и гидродинамические условия.

О конкретном управлении этими факторами говорится ниже.

Факторы, влияющие на полноту и скорость извлечения

Для достижения наиболее полного и быстрого извлечения действующих веществ из лекарственного растительного сырья, помимо подбора экстрагента, должны быть еще созданы оптимальные условия для диффузионного процесса. Из факторов, влияющих на полноту и скорость извлечения, которые поддаются регулированию и, следовательно, могут быть изменены в желательную сторону, основными являются степень измельчения, разность концентраций, температура, вязкость экстрагента, продолжительность извлечения и гидродинамические условия.

Степень измельчения сырья. Диффузионный процесс, основанный на непосредственном контакте экстрагента с содержимым клеток, осложняется тем, что клетки, содержащие действующие вещества, отделены от экстрагента значительным рядом клеток, часто к тому же совершенно не содержащих ценных веществ (например, клетки покровных тканей: эпидермиса, пробки, коры). Для облегчения диффузионного процесса сырье должно быть измельчено. Этим достигается значительное увеличение поверхности соприкосновения между частицами сырья и экстрагентом. Согласно закону диффузии, количество извлеченного вещества при всех прочих равных условиях будет тем больше, чем обширнее эта поверхность. Следуя этому закону, необходимо было бы добиваться как можно более тонкого измельчения. Однако практика показала, что буквальное выполнение условий закона диффузии в некоторых случаях приводит к противоположному результату — ухудшению процесса извлечения. При чрезмерно тонком измельчении сырье может слеживаться, а при содержании слизистых веществ — ослизняться, в результате чего через такие массы экстрагент будет проходить чрезвычайно плохо. При слишком тонком измельчении резко увеличивается количество разорванных клеток, что влечет за собой вымывание веществ, обременяющих вытяжку (белки, пектины и другие высокомолекулярные соединения), и переход большого количества взвешенных частиц. В результате вытяжки получают мутные, трудноосветляемые и плохо фильтруемые.

Из сказанного очевидно, что степень измельчения должна устанавливаться с учетом морфолого-анатомических особенностей перерабатываемого сырья и химической природы содержащихся в нем веществ.

Разность концентраций и гидродинамические условия. Поскольку разность концентраций является движущей силой диффузионного процесса, необходимо во время экстракции постоянно стремиться к максимальному перепаду концентрации. Нетрудно представить, что при диффузии вещества из частичек сырья к их поверхности, а также при вымывании веществ из разорванных клеток вокруг частичек сырья и главным образом в неподвижном диффузионном слое постепенно повышается содержание извлекаемых веществ. Если экстрагент неподвижен, вокруг частицы образуется область с высокой концентрацией экстрагируемых веществ и, следовательно, разность концентрации резко снижается, что является причиной уменьшения движущей силы. Кроме того, в неподвижной жидкости, окружающей частицу, перенос веществ осуществляется очень медленной молекулярной диффузией.

Достаточно высокую разность концентраций на границе раздела фаз можно поддерживать уже при малой скорости перемещения жидкости.

Простейшим приемом интенсификации процесса извлечения является перемешивание настаиваемой массы. Более совершенный способ — смена экстрагента. Ее можно производить периодически или непрерывно. Под периодической сменой экстрагента понимается слив вытяжки сырья и залив его порцией экстрагента. Под непрерывной сменой извлекателя понимается непрерывное истечение вытяжки из экстракционного сосуда и непрерывное поступление в сосуд свежего экстрагента. Перемешивание и периодическая смена извлекателя типичны для мацерационных методов получения извлечений и некоторых модификаций реперколяционного способа. Непрерывная смена экстрагента находит применение при получении извлечений методами перколяции, быстротекущей реперколяции и другими интенсивными методами. При периодической смене экстрагента процесс экстракции постепенно затухает, так как каждая новая порция экстрагента соприкасается с сырьем, содержащим меньше действующих веществ.

Температура. Выше уже отмечалось, что повышение температуры ускоряет процесс извлечения. Это сильно влияющий фактор, но в условиях галенового производства им можно воспользоваться только для водных извлечений. Спиртовые и тем более эфирные извлечения производятся при комнатной (и более низкой) температуре, поскольку с ее повышением увеличиваются потери экстрагентов, а следовательно, вредность и опасность работы с ними.

Использовать температурный фактор при экстрагировании лекарственных веществ следует, строго учитывая их термолабильность и другие особенности. Для термолабильных веществ применение горячей воды, как правило, допустимо лишь в течение коротких отрезков времени. Повышение температуры экстрагента не показано и для эфиромасличного сырья, поскольку эфирные масла при извлечении горячей водой в значительной части теряются. Необходимо также помнить, что применение горячей воды сопровождается клейстеризацией крахмала, пептизацией веществ; вытяжки в этом случае становятся слизистыми и дальнейшая работа с ними значительно затрудняется.

Повышение температуры при извлечении особенно желательно в тех случаях, когда экстрагируемым сырьем являются корни и корневища, кора и кожистые листья. Горячая вода в этом случае способствует лучшему сепарированию тканей и разрыву клеточных стенок, облегчая тем самым течение диффузионного процесса. Горячая вода часто нужна и для инактивации ферментов.

Вязкость экстрагента. Из уравнения Эйнштейна видно, что коэффициент молекулярной диффузии увеличивается с уменьшением вязкости экстрагента. Следовательно, менее вязкие жидкости обладают большей диффузионной способностью. Среди экстрагентов наиболее вязким является глицерин, но он один, как уже упоминалось, не применяется (добавка к воде). Чаще используются растительные масла, и теперь должно быть понятно, почему они применяются в подогретом виде: молекулы растворенных веществ (например, основания алкалоидов) легче продвигаются при диффундировании между молекулами экстрагента (масла). У основных экстрагентов — воды и спирта — с повышением температуры вязкость также заметно понижается. Например, абсолютная вязкость воды при 20 °С равна $1,005 \cdot 10^{-3}$ Н/(с·м²) (или 1,005 сП)¹, а при 60 °С она падает до $0,469 \cdot 10^{-3}$ Н/(с·м²). Таким образом, в интенсификации процесса извлечения при повышении температуры определенную роль играет также понижение вязкости. Разную вяз-

¹ $1 \text{ Н/(с·м}^2\text{)} = 1000 \text{ сП (сантипуаз)}$.

кость имеют и водно-спиртовые растворы (при одной и той же температуре), причем она изменяется непропорционально содержанию спирта в растворе; наибольшую вязкость имеют растворы, содержащие 40—50% спирта.

Продолжительность извлечения. Из уравнения Фика следует, что количество извлеченных веществ пропорционально времени. Однако нужно стремиться к тому, чтобы полнота извлечения была достигнута в кратчайший срок, в максимальной степени используя все прочие факторы, ведущие к интенсификации этого процесса.

Необходимо иметь в виду, что о конце процесса извлечения правильно судить не по сумме извлекаемых веществ (экстрактивных), а по тем компонентам, которые являются биологически активными веществами. Последние (алкалоиды, гликозиды и др.) обычно диффундируют быстрее, чем более высокомолекулярные соединения, которые проходят через оболочку значительно медленнее. Отсюда следует, что если о полноте извлечения судить по экстрактивным веществам, то по мере удлинения времени будет ухудшаться качественный состав вытяжки балластными веществами, в то время как от них нужно по мере возможности освобождаться. Таким образом, чрезмерно продолжительное извлечение в ряде случаев просто вредно, особенно если принять во внимание нежелательные процессы, протекающие под влиянием ферментов.

Чрезмерно продолжительное извлечение часто себя не оправдывает и по экономическим соображениям. Изучение динамики извлечения действующих веществ показывает, что в большинстве случаев извлечение протекает наиболее активно в первые часы, а затем (несмотря на смену экстрагента) скорость его начинает заметно падать, и максимум (полнота) извлечения наступает через сравнительно продолжительное время.

В первые часы экстракции происходит просто вымывание веществ из разорванных клеток и диффузия из легкодоступных мест, чем и объясняется большая скорость экстракции. В последующие часы диффузия идет из труднодоступных мест, чему соответствует падение скорости экстракции. При этом иногда целесообразно прекратить процесс в какой-то точке учитывая, что дополнительно извлеченное количество веществ не окупит избыточных расходов и увеличивающихся при этом потерь ценных экстрагентов (спирт, эфир).

Добавка поверхностно-активных веществ. Еще в прошлом десятилетии было показано, что при добавлении к экстрагенту небольших количеств ПАВ (0,01—0,1%) наблюдается улучшение процесса экстрагирования: в подавляющем большинстве случаев либо увеличивается количество экстрагируемого вещества — алкалоидов, гликозидов, эфирных масел и др., либо полнота извлечения достигается при меньшем объеме экстрагента. Тем самым может быть достигнута существенная экономия во времени, энергии и материалах.

Механизм действия ПАВ на скорость и полноту экстракции не во всех случаях ясен. Несомненно, что ПАВ понижают поверхностное натяжение раствора и улучшают смачиваемость. Наряду с понижением поверхностного натяжения существенную роль играет солибилизирующая способность ПАВ. Установить какую-либо зависимость между значением pH и экстрагирующей способностью растворов ПАВ пока не удается.

Таким образом, полнота и скорость извлечения являются равнодействующими многих факторов, влияние которых нужно уметь регулировать.

ГЛАВА 15

НАСТОЙКИ

Настойками (Tincturae) называются жидкие спиртовые, спиртоводные и спиртоэфирные извлечения фармакологически-активных веществ из растительного сырья, получаемые без нагревания и без удале-

ния экстрагента. Почти все настойки представляют собой темно-окрашенные жидкости. По-видимому, это обстоятельство и явилось причиной их латинского названия *Tincturae* (от лат. *tinctio* — окрашивание), которое нельзя признать правильным и удачным.

Настойка — старейшая категория спиртовых извлечений, появившихся вскоре после открытия методов получения спирта. Настойки всегда составляли видное место в каталоге официальных галеновых препаратов.

В настоящее время число настоек, нормируемых ГФХ и ВФС, превышает 50 наименований, среди которых имеется 9 настоек, приготовляемых из свежего растительного сырья (см. гл. 18) и 2 настойки (пчел и шпанских мушек) — из сырья животного происхождения.

Общие способы производства настоек

Для приготовления настоек применяются три основных способа: 1) мацерация; 2) перколяция; 3) растворение.

Мацерация

На протяжении многих десятилетий мацерация, или настаивание (от лат. *maseratio* — вымачивание), было основным способом приготовления настоек. Мацерация проводится следующим образом. Измельченное сырье с предписанным количеством экстрагента помещают в закрывающийся сосуд и настаивают при температуре 15—20 °С, время от времени взбалтывая или перемешивая. Если специально не оговорен срок, то настаивание производят в течение 7 дней. После настаивания вытяжку сливают, остаток отжимают, промывают небольшим количеством экстрагента, снова отжимают, отжатую вытяжку добавляют к слитой вытяжке, после чего объединенную вытяжку доводят экстрагентом до требуемого в каждом случае объема. Настаивание можно проводить в любых сосудах, начиная от широкогорлых (при малых загрузках) бутылей до специальных мацерационных баков — настоекников, которые изготавливаются чаще всего из алюминия, нержавеющей стали и железа, тщательно вылуженного. Могут применяться для этой цели и деревянные баки (бочки), но требуется, чтобы они были предназначены для какой-либо одной определенной настойки, так как в древесину легко впитывается весь комплекс экстрактивных веществ. Основную трудность вызывает необходимая операция перемешивания. Набухшую растительную массу удается поднять со дна только с помощью достаточно мощной мешалки с наклонными лопатками.

Динамизация мацерации. В настоящее время мацерация в описанном (классическом) виде не отвечает задачам интенсификации производства и оставлена только для единичных настоек. Одновременно изыскиваются новые формы мацерации с максимальной динамизацией всех видов диффузии. Одной из таких форм является вихревая экстракция (турбоэкстракция), предложенная М. Мелихаром и сотр. (ЧССР). Способ основан на вихревом перемешивании смеси сырья и экстрагента при одновременном измельчении сырья. Турбинная мешалка вращается со скоростью 8000—13 000 об/мин. Время самой экстракции сокращается до 10 мин, а настойки получаются стандартными.

Другими видами динамической мацерации, когда в результате гидродинамических условий достигается значительное ускорение свободной диффузии в омываемом сырье экстрагенте, являются также размол сырья в среде экстрагента, например в шаровой мельнице, использование вибрации и пульсации смеси измельченного сырья и экстрагента, достигаемые с помощью электромагнитных и других видов вибраторов.

Ультразвуковая экстракция. Исследования, начавшиеся еще в 50-х годах, показали пригодность для интенсификации мацерационного процесса также ультразвуковых колебаний. Рассмотрим вкратце основные положения, без которых трудно будет понять ускорение диффузии с помощью ультразвука. В среде распространения звуковых волн наблюдается частотное равнопеременное чередование зон сжатия и разрежения, равных по величине амплитуды — звуковое давление. В колебательное движение вовлекаются не только молекулы и объемы жидкости, через которую проходит волна, но и частицы вещества, находящиеся в ней в различном физико-химическом состоянии. Все они испытывают постоянное давление в сторону от излучателя. Таким образом, компоненты систем типа жидкость — твердое тело (а также жидкость — жидкость) не только колеблются около положения равновесия, но и смещаются в одну сторону («звуковой ветер»). При этом появляются сильные турбулентные течения, гидродинамические микропотоки, способствующие переносу масс, растворению веществ и т. д. Такое явление отмечается как снаружи твердых частиц, так и внутри них (например, набухшей клетки). Вследствие различной инертности частиц фаз их собственные колебания не совпадут с таковыми основной массы жидкости. В результате этого в местах трения произойдут локальные повышения температуры, уменьшение вязкости жидкости, увеличение турбулентности, нарушение структуры прилегающих слоев и как основное следствие этого пограничный слой, имеющийся около частиц, истончится или же будет иметь предельную толщину, значительно меньшую, чем в спокойном состоянии фаз. О механизме образования кавитации и ее свойствах говорилось выше. Отметим, что главным ее положительным качеством является способность к диспергированию, т. е. увеличению межфазной поверхности.

Таким образом, физический механизм действия упругих колебаний сводится к интенсивному перемешиванию даже там, где этого достичь другими способами невозможно (например, внутри клетки); локальному нагреву частиц, отличному от теплового переноса, так как твердое тело, нагреваясь, само отдает тепло жидкости, а не наоборот, что важно при экстракции; и, наконец, проявлению диспергирования звуком в стадии кавитации.

Следует, однако, помнить, что состояние твердой фазы, физико-механическая структура ее определяет степень интенсификации процесса экстракции. Поэтому наибольший эффект от воздействия ультразвуком проявляется тогда, когда растительная или животная клетка хорошо пропитана проводящим ультразвук экстрагентом. В некоторых случаях такое воздействие приписывается, и его нельзя отрицать, действию кавитации. Это скорее можно объяснить резонансными упругими колебаниями стенок клеток, разбивающимися в определенной степени пограничный диффузионный слой. А в результате появления турбулентного перемешивания как внутри, так и снаружи клеток молекулярно-кинетическое движение заменяется конвективным, что позволяет держать на высоком уровне разность концентраций в зоне соприкосновения фаз.

Перколяция

Перколяция¹ — основной способ производства настоек. Применительно к небольшим количествам исходного сырья перколяция проводится следующим образом. Подлежащее извлечению измельченное

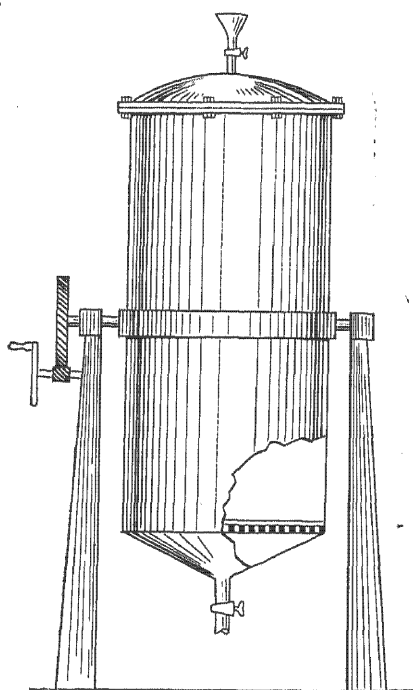
¹ От лат. percolatio — «процеживание через...», иначе говоря, процеживание экстрагента через растительный материал с целью вытеснения растворимых в экстрагенте веществ.

сырье смачивают в отдельном закрытом сосуде достаточным количеством экстрагента, добавляя его до полного и равномерного смачивания сырья. Оставляют все это на 4 ч, после чего набухший материал плотно укладывают в перколятор и при открытом спускном кране добавляют такое количество экстрагента, чтобы слой его (зеркало) над поверхностью составлял 30—40 мм. Вытекающую из крана жидкость наливают обратно в перколятор, закрывают кран и оставляют на 24 ч, затем медленно перколируют, спуская за 1 ч объем жидкости, соответствующий примерно $\frac{1}{48}$ используемого объема перколятора, до получения необходимого количества настойки. Одновременно с истечением вытяжки перколятор пополняется свежим экстрагентом. Процесс перколяции считается проведенным правильно, если одновременно с израсходованием положенного количества экстрагента будет достигнуто полное извлечение действующих веществ, что устанавливается по бесцветности стекающего перколята или с помощью соответствующих качественных реакций.

Перколяторы (экстракторы, диффузоры) представляют собой цилиндрические или конические сосуды из луженой меди или железа и алюминия, а в лабораторных условиях — из стекла. Перколяторы сверху закрываются крышкой с патрубком для ввода экстрагента; внизу у перколяторов находится спускной кран. Над краном на некотором расстоянии помещается ситовидное дно, застилаемое слоем фильтрующей ткани.

Важным моментом перколяции является загрузка перколятора. Не рекомендуется загружать его сухим растительным материалом, так как при последующем добавлении экстрагента внутри материала могут оставаться комки или даже целые участки сухого материала, до которого экстрагент по тем или иным причинам не сможет дойти во время перколирования. Кроме того, возможны и другие нежелательные явления. Мелко измельченное растительное сырье при смачивании сильно набухает и, если крышка плотно закрыта, может настолько спрессоваться, что экстрагент не пройдет через него. Поэтому сырье предварительно смачивают экстрагентом в отдельном сосуде до получения равномерной влажной массы, на что обычно уходит 50—100% экстрагента по отношению к массе сырья. Для окончательного пропитывания экстрагентом и набухания сырую массу оставляют в закрытом сосуде на 4 ч. Подготовленное таким образом сырье укладывают в перколятор равномерно и достаточно плотно. При слабом уминании массы будут пустоты, через которые экстрагент быстро проходит, не принося никакой пользы. При слишком же плотной укладке масса становится труднопроходимой для экстрагента. Условия укладки зависят от характера материала. В некоторых случаях материал, склонный к слипанию, приходится укладывать слоями, с ситовыми прокладками. После того как перколятор загружен с достаточной плотностью, поверхность материала прикрывают куском полотна и дырчатым металлическим диском — грузом.

На рис. 90 показана схема цилиндрического перколятора большой емкости, разгрузка которого облегчена тем, что его можно опрокидывать. В других конструкциях цилиндрических перколяторов разгрузка осуществляется через люк, расположенный чуть выше дна перколятора. В ЦАНИИ разработана новая конструкция саморазгружающегося перколятора емкостью 100 и 250 л. Данный перколятор позволяет производить не только процесс экстракции, но также отгонку спирта из отработанного сырья и механическую разгрузку шрота. Герметизация перколятора дает возможность использовать не только спирт, но и другие более летучие органические растворители. В перколяторе (рис. 91, а) есть внутренний цилиндр 5 из нержавеющей стали. В верх-



▲ Рис. 90. Цилиндрический опрокидывающийся перколятор.

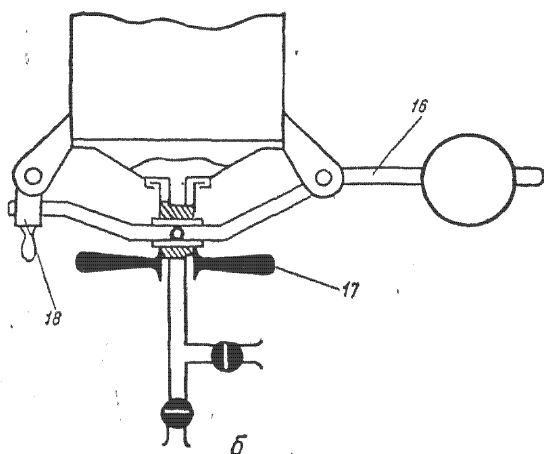
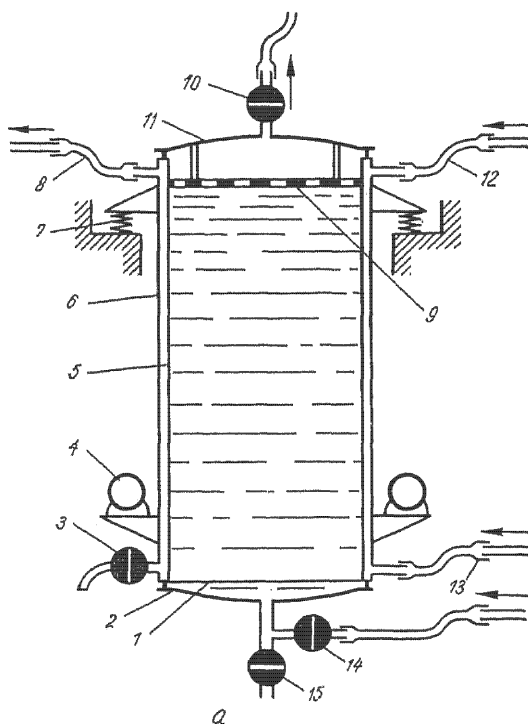


Рис. 91. Перколятор конструкции ЦАНИИ (а, б). Объяснение в тексте.

ней части корпуса имеются патрубки для подачи спиртовой смеси 12 из мерника и вывода отработанного пара 8 из паровой рубашки 6, при помощи чего можно создавать определенную температуру экстракции. В нижней части корпуса размещены патрубки для ввода пара 13 в паровую рубашку и выпуска конденсата 3. Верхняя 11 и нижняя 2 крышки взаимозамещаемы, имеют слегка выуклую форму. В центре крышек перколятора расположены штуцеры. В зависимости от местоположения крышки штуцеры служат либо для выхода паров спирта 10, либо для слива готовой продукции 15, а в случае отгонки спирта из отработанного сырья — для подачи острого пара 14. В нижнюю крышку вставляется ложное дно 1, представляющее собой перфорированный диск из нержавеющей стали, на который натягивается фильтровальный материал. Крышки имеют рычажно-винтовой механизм (рис. 91, б)

с противовесом и резиновые прокладки, что позволяет закрывать перколятор герметически. Под верхней крышкой имеется перфорированный диск 9 из нержавеющей стали. Для того чтобы набухшее сырье не могло попасть в отверстия верхних патрубков перколятора, на диске предусмотрены четыре фиксатора 11. Для плотной укладки сырья и последующего механизированного удаления шрота из перколятора по обоим сторонам его корпуса установлены дебалансные электрические вибраторы 4. Корпус перколятора закрепляется на металлической подставке с резиновыми амортизаторами 7.

Форма применяемых экстракторов долгое время не имела теоретического обоснования, а между тем она, по данным И. А. Муравьева и Ю. Г. Пшукова (1975), является одним из существенных факторов, обеспечивающих равномерное и полное истощение сырья во всех точках емкости. На основании своих исследований авторы пришли к заключению, что для равномерного истощения сырья по всему объему экстрактора целесообразно изготавливать экстракторы цилиндрикоконической формы с углом конуса 45° ; при этом коническая часть экстрактора должна составлять около 60% от общей его высоты. На рис. 92 изображен экстрактор, в конструкции которого учтены экспериментальные данные указанных авторов. Опыты показали, что сырье истощается во всех точках экстрактора почти одинаково; особенно характерно, что в нижних слоях экстрактора, ближе к вершине конуса, оно истощается почти так же, как и в верхних слоях, в отличие от цилиндрического экстрактора. Объяснить это можно тем, что скорость движения жидкости относительно частиц сырья в нижней части цилиндрикоконического экстрактора значительно выше, чем в верхней, так как объем жидкости, проходящей через экстрактор в участке с меньшим диаметром, тот же, что и проходящей через шланг, лежащие в верхней части экстрактора с большим диаметром.

Варианты перколяции. При производстве настоек в промышленных масштабах в перколяционный процесс могут вноситься разные вариации с целью максимальной интенсификации экстракции. Часто вместо типичного перколирования предпочитают пользоваться сочетанием процессов настаивания и циркуляции. В этом случае первую вытяжку как достаточно концентрированную собирают отдельно, целиком спуская ее из перколятора. Затем перколятор заполняют свежим экстрагентом, который после настаивания в течение 3—6 ч и более несколько раз пропускают через перколятор, в минимальной степени насыщая

его действующими веществами. Далее эту (вторую) вытяжку спускают и присоединяют к первой, а с сырьем проводят еще 1—2 раза подобное циркулирование, пока не соберут должного количества настойки.

Перколяционный процесс, как уже указывалось, начинают обычно с замачивания сырья. Для большинства его видов исследованиями доказано определенное влияние процесса замачивания на выход действующих веществ при последующем экстрагировании. При замачивании сырья происходит его набухание и возникает поток экстрагента внутрь кусочков растительного материала, мешающий

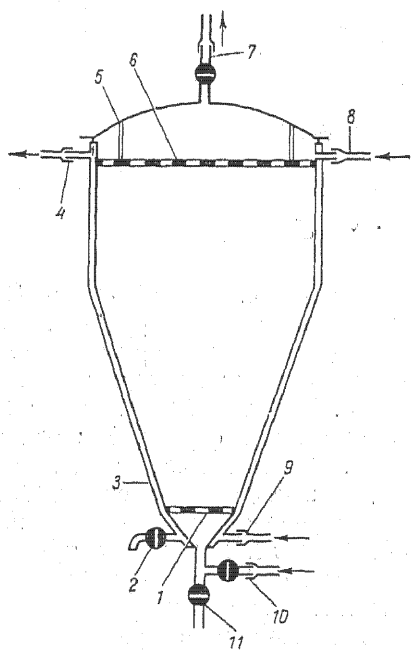


Рис. 92. Цилиндрикоконический перколятор.

1 — ложное дно; 2 — слив конденсата; 3 — паровая рубашка; 4 — вывод отработанного пара; 5 — фиксаторы верхнего диска; 6 — верхний перфорированный диск; 7 — выход паров экстрагента; 8 — подача экстрагента; 9 — подача пара в рубашку; 10 — подача острого пара; 11 — слив готовой продукции.

диффузии веществ из сырья. В связи с указанным можно заключить, что скорость экстрагирования в период набухания сырья будет гораздо ниже скорости экстрагирования после окончания набухания. Отсюда следуют целесообразность и необходимость подробного изучения процесса набухания растительного сырья и установление оптимальных сроков набухания (вместо эмпирических 4 ч замачивания и 24-часового набухания в перколяторе), коэффициентов массопередачи из ненабухшего и набухшего сырья.

В настоящее время для некоторых растений определены коэффициенты диффузии веществ внутри растительного материала. Установлено, что для большинства растений величина коэффициента диффузии имеет порядок 10^{-6} — 10^{-7} . К сожалению, во многих случаях коэффициент диффузии определялся без учета набухаемости сырья и поэтому имеющиеся данные нуждаются в уточнении.

Полученные (мацерацией или перколяцией) настойки представляют собой мутные жидкости с большим или меньшим количеством взвешенных частиц. Для осветления их вначале отстаивают в отстойниках в течение нескольких дней при температуре не выше 8°C , после чего настойку сифонируют как можно полнее и фильтруют, используя для этой цели фильтр-прессы, центрифуги или более простые фильтрующие приспособления.

Завершающей стадией экстракционного процесса является рекуперация спирта из отработанного сырья. Она может быть осуществлена промывкой сырья в перколяторе (или настойнике) водой до возможно полного вытеснения спирта. Полученные промывные воды представляют собой малоконцентрированные растворы спирта. Более распространенным является способ отгонки спирта из сырья глухим или острым паром. Раньше для этой цели сырье (после пресса) перегружалось в перегонные кубы, теперь перколяторы стали оснащаться паровыми рубашками и приспособлением для пропускания острого пара через истощенное сырье. Такие конструкции экстракторов позволяют отгонять спирт из истощенного сырья без предварительного прессования непосредственно из экстракторов.

Промывание воды, отжатый из сырья спирт и спиртовые отгоны используются для приготовления необходимого экстрагента путем смешения их с более крепким спиртом. Полученный экстрагент можно использовать только для получения вытяжек из того же сырья.

Растворение

Перспективным оказалось производство некоторых настоек путем растворения соответствующих сухих или густых экстрактов в спирте требуемой концентрации.

Таким способомготавливаются настойки рвотного корня и чилибухи. Если принять во внимание ядовитость семян чилибухи и вредность рвотного корня и сабура, а также трудность их порошокования (семена чилибухи из-за твердости, рвотного корня из-за едкой, а сабура из-за горькой пыли), то перевод производства этих настоек на способ растворения сухих экстрактов значительно облегчил работу галеновых цехов. Операция растворения занимает немного времени и нуждается только в баке-смесителей с крышкой. Небольшие количества настоек-растворов можно готовить в стеклянных баллонах. Полученные растворы фильтруют.

Соотношение сырья и экстрагента и оптимальная концентрация спирта

Начиная с ГФVIII для настоек установлено весообъемное соотношение между сырьем и готовым препаратом. Это означает, что исходное

сырье берется в весовых частях, а экстрагента — такое количество, чтобы получилась настойка, или 5 объемных частей (настойка с несильнодействующими веществами) или 10 объемных частей (настойки с сильнодействующими и ядовитыми веществами). В результате принятия всеобъемной концентрации значительно упростилось производство настоек (спирт легче отмеривать, чем отвешивать), была внесена ясность в выходе и концентрации несильнодействующих настоек и, наконец, оказалось возможным в аптечных условиях применять отмеривание настоек с помощью бюреток, градуированных в миллилитрах.

Все настойки, за исключением одной (эфирно-валериановой), приготавливаются на спирту. В связи с этим вопрос о концентрации применяемого для извлечения спирта — по существу вопрос о качестве настоек. Совершенно очевидно, что концентрация спирта должна быть подобрана с учетом растворимости действующих веществ. Наряду с этим должны быть учтены количество и характер сопутствующих веществ. Так, например, может быть такое положение: действующие вещества хорошо и быстро извлекаются 40% спиртом. Но при этой концентрации спирта в вытяжку переходит слишком много сопутствующих веществ, которые будут обуславливать нестойкость препарата при хранении (выпадение осадка) и частичную потерю действующих веществ, адсорбируемых этим осадком. Очевидно, что в этом случае при всей заманчивости использования 40% спирта все же придется остановиться на спирте более высокой концентрации.

Наши старые фармакопейе вопросу оптимальной концентрации спирта не уделяли должного внимания. Издавна были приняты две «стандартные» концентрации спирта: 70% и 90%, которыми и пользовались в практической работе. Перевод производства ряда настоек на 40% спирт необходимо рассматривать как первый шаг в области изучения оптимальных концентраций спирта. По-видимому, нельзя ограничиваться теперь уже тремя «стандартными» концентрациями спирта (90%, 70%, 40%), а нужно для каждого вида сырья установить оптимальную его концентрацию, помня, что каждые пять или десять «сэкономленных градусов» спирта ведут к удешевлению продукции и высвобождению значительных количеств ценного экстрагента. Некоторая тенденция в этом направлении уже намечается. Так, среди новых настоек есть препараты, приготавливаемые на 30% спирту (настойка эвкоммии).

Классификация, номенклатура и особенности технологии настоек

Группа настоек в том виде, как она представлена в современном каталоге, не является однородной. Прежде всего она включает препараты, отнесенные к настойкам только по внешнему виду (темноокрашенные жидкости) и не являющиеся извлечениями. Такими препаратами является 5% и 10% настойки йода, рассматриваемые нами в числе спиртовых растворов. Особым типом являются настойки, получаемые путем растворения экстрактов. Также особняком стоят сложные настойки, представляющие собой смесь извлечений из нескольких растений. Если учесть все сказанное, то все настойки можно разделить на две группы: настойки простые и настойки сложные.

Настойки простые

Все простые настойки в большинстве случаев приготавливаются перколяционным методом. Приведенную на рис. 93 аппаратную схему производства настоек красавки можно считать типовой для всех настоек, получаемых в соотношении 1:10. Листья красавки, предварительно подсушенные, измельчают на мельнице 1 в крупный порошок,

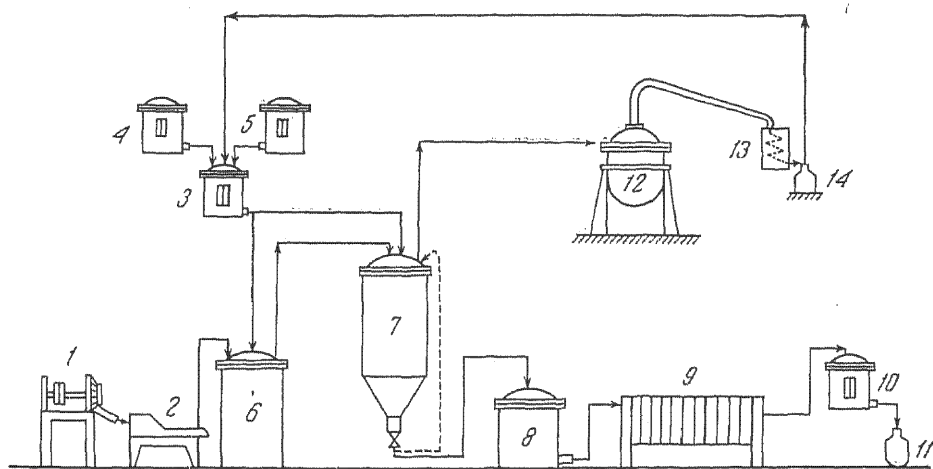


Рис. 93. Аппаратурная схема производства настойки красавки. Объяснение в тексте.

который при необходимости пропускают через сито-трясунок 2, а затем переводят в мацерационный бак 6, где его смачивают 40% спиртом. Экстрагент приготавливают в мернике 3 путем смешения необходимых объемов 95% спирта (из мерника 4) и воды (из мерника 5). Бак 6 закрывают крышкой и оставляют на 4 ч для полного и равномерного пропитывания сырья экстрагентом. После этого набухшее сырье переводят в перколятор 7, укладывая его с достаточной плотностью, наливают из мерника 3 столько экстрагента, чтобы поверх сырья образовалось устойчивое зеркало, перколятор закрывают крышкой и оставляют в покое на 48 ч. По истечении этого срока перколируют с установленной скоростью ($1/48$ используемого объема перколатора за 1 ч), принимая вытяжку в отстойник 8 и пополняя с той же скоростью убывающий экстрагент в перколятор. Перколяцию прекращают, как только вытекающий перколят будет показывать отрицательную реакцию на алкалоиды (с реактивом Майера). Полученную вытяжку в отстойнике тщательно перемешивают, после чего берут пробу для анализа. На основании полученных результатов вытяжку разводят чистым экстрагентом до требуемого по ГФХ содержания алкалоидов. После этого настойку фильтруют через фильтр-пресс 9 или центрифугируют. Фильтрат поступает в мерник 10, откуда его разливают в бутылки 11. Растительную массу, оставшуюся в перколяторе, подвергают отгонке в аппарате 12. Пары спирта конденсируются в холодильнике 13, собираются в приемник 14, откуда после анализа могут быть направлены в мерник 3 для использования в качестве экстрагента.

Для приготовления настоек в отношении 1:5 с целью обеспечения полноты истощения действующих веществ извлечение проводят с применением циркуляции вытяжки через перколятор (на рис. 94 этот вариант обозначен пунктиром).

Сведения о простых настойках, выпускаемых промышленностью, приведены в табл. 5.

Настойка строфанта приготавливается из семян, предварительно обезжиренных бензином в аппарате типа Сокслета. Настойки ипекакуаны и чилибухи разрешается приготавливать также непосредственно из измельченного сырья перколяций.

Методом мацерации изготавливаются следующие настойки.

Tinctura Opii simplex — настойка опийная простая. 100 частей опия в порошке тщательно смешивают с равным количеством воды, нагре-

Таблица 5

Настойки простые — номенклатура (из Государственного Реестра) и основные показатели (по ГФХ и ВФС)

№№	Наименование настоек	Сырье; спирт; соотношение; способ	Основные сведения о препарате
1	Tinctura Berberis amurensis Настойка барбариса амурского	Листья (Berberis amurensis) 40%; 1:5; П	Алкалоиды. При атонических кровотечениях в послеродовом периоде. Желчегонное при холециститах
2	Tinctura Berberis vulgaris Настойка барбариса обыкновенного	Листья (Berberis vulgaris) 40%; 1:5; П	То же
3	Tinctura Thalictri foetidi Настойка василистника	Трава (Thalictrum foetidum) 70%; 1:10; П	Алкалоиды. Гипотензивное средство Б.
4	Tinctura Ipescacuanhae Настойка ипекакуаны	Extractum Ipescacuanhae siccum. Экстракт ипекакуаны сухой 70%; 100:1000; Р	Алкалоидов 0,19—0,21%. Отхаркивающее средство. Б.
5	Tinctura Belladonnae Настойка красавки	Листья (Atropa Belladonna) 40%; 1:10; П	Алкалоидов 0,027—0,033%. Спазмолитическое средство. Б.
6	Tinctura Opii simplex Настойка опийная простая	Опий (Opium) 35%; 1:10; М	Морфин 0,95—1,05%. Анальгезирующее (наркотическое) средство. А.
7	Tinctura Sterculiae Настойка стеркулии	Листья (Sterculia platanifolia) 70%; 1:5; П	Алкалоиды. Тонизирующее средство.
8	Tinctura Capsici Настойка стручкового перца	Плоды (Capsicum annuum) 90%; 1:10; П	Алкалоиды. Наружное раздражающее и отвлекающее.
9	Tinctura Veratri Настойка чемерицы	Корневища с корнями (Veratrum lobelianum) 70%; 1:10; П	Антипаразитарное и ветеринарное средство.
10	Tinctura Strychni Настойка челибухи	Extractum Strychni siccum. Экстракт челибухи сухой. 70%; 16:1000; Р	Алкалоиды 0,239—0,273%. Средство, тонизирующее ЦНС. Б.
11	Tinctura Convallariae Настойка ландыша	Трава (Convallaria majalis) 70%; 1:10; П	Карденолиды, 10—13 ЛЕД. Кардиотоническое средство.
12	Tinctura Periplocae Настойка обвойника	Кора (Periploca graeca) 70%; 1:10; П	Карденолиды. Кардиотоническое средство. Б.
13	Tinctura Strophanthi Настойка строфанта	Семена (Strophanthus Kombe) 70%; 1:10; П	Карденолиды 180—200 ЛЕД. Кардиотоническое средство. А.
14	Tinctura Araliae Настойка аралии	Корни (Aralia mandshurica) 70%; 1:5; П	Сапонины тритерпеновые. Тонизирующее средство.
15	Tinctura Ginseng Настойка женьшеня	Корни (Panax ginseng) 70%; 1:10; М	Сапонины тетрациклические. Средство, стимулирующее ЦНС.
16	Tinctura Echinopapacis Настойка заманихи	Корневища и корни (Echinopanax elatum) 70%; 1:5; П	Сапонины стероидные. Тонизирующее средство.

17	Tinctura Ononidis Настойка стальника	Корни (Ononis arvensis) 20%; 1:5; П	Сапонины тритерпеновые и флавоноиды. При геморрое.
18	Tinctura Hyperici Настойка зверобоя	Трава (Hypericum perforatum) 40%; 1:5; П	Антраценпроизводные. При лечении гингивитов и стоматитов.
19	Tinctura Schizandrae Настойка лимонника	Семена (Schizandra chinensis) 95%; 1:5; М	Лигнаны. Эфирное масло. Стимулятор ЦНС.
20	Tinctura Crataegi Настойка боярышника	Плоды (Crataegus oxyacantha, C. sanguinea) 70%; 1:10; П	Флавоноиды. При функциональных расстройствах сердечной деятельности.
21	Tinctura Leonuri Настойка пустырника	Трава (Leonurus quinquelobatus и L. cardiaca) 70%; 1:5; П	Флавоноиды. Седативное средство.
22	Tinctura Sophorae Japon. Настойка софоры японской	Плоды (Sophora Japonicae) 48%; 1:2; П	Флавоноиды. Для лечения гнойных язв и ожогов.
23	Tinctura Scutellariae. Настойка шлемника	Корни (Scutellaria baicalensis) 70%; 1:5; П	Флавоноиды. Гипотензивное и седативное средство.
24	Tinctura Eucommiae Настойка эвкомии	Кора (Eucommiae ulmoides) 30%; 1:5; П	Хлорогеновая кислота. Иридоиды. Гипотензивное средство.
25	Tinctura Cimicifugae Настойка пимпидифуги	Корневище (Cimicifuga dahurica) 70%; 1:5; П	Гликозиды флавоноидной природы. Гипотензивное средство.
26	Tinctura Arnicae. Настойка арники	Цветы (Arnica montana) 70%; 1:5; П	Эфирное масло. Каротиноиды. Наружно при ушибах и мелких ранениях. Применяется также в акушерско-гинекологической практике.
27	Tinctura Valerianae Настойка валерианы	Корневища с корнями (Valeriana officinalis) 70%; 1:5; П	Эфирное масло, валериановая кислота. Успокаивающее средство.
28	Tinctura Menthae. Мятная настойка	Листья и эфирное масло мяты перечной (Mentha piperita) 90%; 1:20 + 5% масла; П и Р	Эфирное масло (ментол). При тошноте и для улучшения пищеварения. Входит в состав микстур как соотгигенс.
29	Tinctura Absinthii. Настойка полыни	Трава (Artemisia absinthium) 70%; 1:5; П	Эфирное масло, горькие гликозиды. Ароматическая горечь.
30	Tinctura Eucalypti Настойка эвкалипта	Листья (Eucalyptus globulus) 70%; 1:5; П	Эфирное масло (цинеол). Дезинфицирующее (примочки, полоскания) и противомаларийное средство.
31	Tinctura Lagochili Настойка лагохилуса	Цветы и листья (Lagochilus inebrians) 65%; 1:10; П	Витамины. Кровоостанавливающее средство.
32	Tinctura Calendulae. Настойка ноготков	Цветы ноготков (Calendula officinalis) 70%; 1:10; П	Витамины. При порезах, гнойных ранах и язвах. Желчегонное.

Обозначения: П — перколяция; Р — растворение; М — мацерация.

той до 60 °С, после чего прибавляют еще 39,8 части воды той же температуры и смесь настаивают при частом взбалтывании 24 ч. Таким образом, в первой своей части процесс представляет собой типичную дигестию — тепловое настаивание (*digestio*). Проводят тепловое настаивание в закрывающемся чугуно-эмалированном баке с мешалкой. Затем прибавляют 38,8 части 96% спирта и настаивают еще 6 сут при комнатной температуре и частом взбалтывании. Отстоявшуюся в баке вытяжку сливают с осадка в отстойник; осадок переводят в холщевый фильтр-мешок, жидкости дают стечь, а остаток медленно отжимают под прессом. Отжатую жидкость добавляют в отстойник, перемешивают, отстаивают в течение 3 сут, фильтруют, определяют содержание морфина и разбавляют по расчету 35% спиртом до содержания 1% морфина. Анальгезирующее (наркотическое) противокашлевое и антидиарейное средство.

Tinctura Schizandrae — настойка лимонника. Приготавливается из семян лимонника (*Schizandra chinensis*) в соотношении 1:5 на 95% спирте. Семена, кроме эфирного масла, содержат также жирное масло. Готовая настойка представляет собой лимонно-желтую жидкость характерного горьковатого вкуса. Фильтровальная бумага, смоченная несколькими каплями настойки, по испарении спирта обнаруживает характерный запах лимонника, на бумаге остается жирное пятно. Стимулятор центральной нервной системы.

Настойки сложные

Сложные настойки приготавливаются перколяционным способом, который обычно активизируется применением циркуляции. Вначале приготавливают однородную смесь из измельченных частей растений, входящих в состав прописи, которую затем смачивают экстрагентом в мацерационном баке и через 3—4 ч переносят в перколятор.

Таким путем, в частности, получается *Tinctura amara* — горькая настойка. В ее состав входят (части по массе): трава золототысячника — 6, листья трифоли — 6, корневище аира — 3, трава полыни — 3, кожура мандарина 1,5. Спирта — 40%; соотношение 19,5:100. Применяется в качестве ароматической горячи для возбуждения аппетита и улучшения пищеварения. К сложным настойкам относятся также эликсиры, ранее выделявшиеся отдельно. Эликсиры — совместные спиртовые растворы экстрактов или настоек и других лекарственных веществ. Как правило, они представляют собой более темноокрашенные жидкости, чем обычные настойки. От этой, некогда весьма обширной группы галеновых препаратов сохранилось только два официальных препарата — настойка опийно-бензойная и эликсир грудной. Первый препарат в дореволюционной рецептуре назывался эликсир парегорик (*Elixir pægoricum*), что означает «успокаивающий эликсир».

Tinctura Opii benzoica — настойка опийно-бензойная. Представляет собой раствор анисового эфирного масла (5 вес частей по массе), камфоры (10 частей по массе) бензойной кислоты (20 частей по массе), настойки опийной простой (50 об. частей) в таком количестве 70% спирта, чтобы получилось 1000 об. частей настойки. Вначале в спирте растворяют кристаллические вещества, а потом добавляют жидкости; по истечении 3 сут настойку фильтруют.

Анальгезирующее (наркотическое), противокашлевое и антидиарейное средство.

Elixir pectoralis (*Elixir cum extracto Glycyrrhizae*) — эликсир грудной или лакричный. 60 частей экстракта солодкового густого растворяют в 180 частях воды, прибавляют 10 частей 10% раствора аммиака, перемешивают и оставляют в покое 2 сут, после чего при перемешивании

прибавляют постепенно раствор 1 части эфирного анисового масла в 49 частях 90% спирта, перемешивают в течение часа и дают отстояться в продолжение 8 дней. Отстоявшуюся жидкость сливают с осадка и фильтруют через ткань. В случае, если солодковый экстракт содержал чистой глицирризиновой кислоты больше 14% или применялся сухой солодковый экстракт, в котором содержание глицирризиновой кислоты 17% и выше, количество взятого раствора аммиака следует увеличить, беря на каждые 8,4 части глицирризиновой кислоты 10 частей раствора аммиака (за счет уменьшения количества воды). Эликсир представляет собой прозрачную бурюю жидкость сладкого вкуса с запахом аммиака и анисового масла. Экстрактивных веществ 13—17%; спирта не менее 14%; плотность 1,021—1,050. Отхаркивающее средство.

Стандартизация настоек и общие методы испытания

Вопросу стандартизации настоек стало уделяться больше внимания, начиная с выхода ГФVIII. Теперь в подавляющем количестве настоек определяется содержание действующих веществ химическим (настойки, содержащие алкалоиды, дубильные вещества, эфирные масла, органические кислоты и некоторые другие вещества) или биологическим (настойки, содержащие гликозиды сердечной группы и горькие вещества) методом. При необходимости испытуемые настойки доводят до требуемого содержания действующих веществ или до соответствующей активности (содержание ЕД) прибавлением чистого экстрагента или настойки с другим содержанием действующих веществ или ЕД.

К общим методам испытания настоек относятся: проверка органолептических признаков и количественное определение спирта, экстрактивных веществ и тяжелых металлов.

Проверка органолептических признаков. Настойки должны быть прозрачными и сохранять вкус и запах тех веществ, которые содержатся в исходном лекарственном сырье. Выпадающие с течением времени осадки отфильтровывают и вновь проверяют качество настоек. Если после проверки настойки будут соответствовать установленным требованиям, их считают годными.

Содержание спирта в настойках определяют одним из методов ГФХ: 1) дистилляционным (ГФХ, с. 813) или 2) по температуре кипения настойки, определяемой в специальном приборе, предложенном ЦАНИИ в 1949 г.

Сухой остаток (экстрактивные вещества) в настойках определяют путем выпаривания на водяной бане 5 мл настойки в предварительно взвешенном плоском бюксе и высушивании остатка при 100—105°C в течение 2 ч. Содержание сухого остатка пересчитывают на 100 мл настойки.

Тяжелые металлы определяют после выпаривания 5 мл настойки в остатке, который после прибавления 1 мл концентрированной серной кислоты осторожно сжигают и прокаливают. Зола обрабатывают при нагревании 5 мл насыщенного раствора ацетата аммония, фильтруют через беззольный фильтр, промывают 5 мл воды и доводят фильтрат водой до объема 100 мл; 10 мл фильтрата не должны содержать тяжелых металлов более чем 10 мл эталонного (по ГФХ) раствора, т. е. не более 0,001% в препарате.

Хранение настоек

Настойки, как общее правило, должны сохраняться в хорошо закупоренных бутылках и склянках при комнатной температуре, в защищенном от прямых солнечных лучей месте. Для настоек, содержащих

сердечные гликозиды, рекомендуется оранжевое стекло. При продолжительном хранении или на холоду настойка строфанта становится мутной и выделяется рыхлый беловатый осадок; требуется, чтобы после внесения настойки в теплое помещение осадок полностью растворился. Эфирно-валериановую настойку следует хранить в прохладном месте вдали от огня. Настойку яблочнокислого железа необходимо сохранять на свету в герметической укупорке. Это необходимо для сведения к минимуму содержания в настойке солей окиси железа. Ультрафиолетовая зона солнечного света вызывает активное восстановление окисных соединений железа в закисные, оказывающие терапевтическое действие.

ГЛАВА 16

ЭКСТРАКТЫ

Экстрактами (*Extracta*) называются жидкие концентрированные или сгущенные путем частичного или полного удаления экстрагента водные, спиртоводные, спиртовые или эфирные извлечения биологически активных веществ растительного происхождения.

Классификация экстрактов

В зависимости от количества оставшегося экстрагента получают экстракты разной консистенции:

1) экстракты жидкие (*Extracta fluida*), представляющие собой жидкие концентрированные извлечения, содержащие экстрагент — спирт в исходной концентрации;

2) экстракты густые (*Extracta spissa*), представляющие собой весьма вязкие жидкости, обычно не выливающиеся из сосуда, а растягивающиеся в нити; содержат до 25% влаги (в отдельных случаях — до 35%).

3) экстракты сухие (*Extracta siccs*), представляющие собой порошки или легкие губчатые массы, легко превращаемые в порошок; содержат до 5% влаги.

По характеру экстрагента, с помощью которого было произведено извлечение биологически активных веществ, экстракты разделяются на: экстракты водные (*Extracta aquosa*), получаемые с помощью воды; экстракты спиртовые (*Extracta spiritiosa*), получаемые с помощью крепкого или разведенного этилового спирта; экстракты эфирные (*Extracta aetherea*), получаемые с помощью этилового эфира.

Жидкие экстракты бывают только спиртовыми; остальные могут быть как спиртовыми, так и водными. Среди густых экстрактов встречаются также эфирные экстракты.

Спиртовые экстракты как извлечения представляют собой дальнейшее развитие настоек, и их появление связано с именем Парацельса. Водные экстракты, как мы уже отмечали, были известны и раньше.

Экстракты — основная и крупная группа галеновых препаратов. Номенклатура экстрактов, так же как и настоек, непрерывно изменялась.

В настоящее время ГФХ, ВФС и ФС нормируется 45 наименований жидких, густых и сухих экстрактов, включенных в Государственный реестр.

Жидкие экстракты

Характерной особенностью жидких экстрактов является то, что содержание действующих веществ в них равно содержанию действующих веществ в исходном сырье или, если сырье не содержит сильно-

действующих веществ, 1 объемная часть экстракта соответствует 1 весовой части исходного сырья. Таким образом, жидкие экстракты готовятся в концентрации 1:1.

Жидкие экстракты имеют свои особенности, благодаря которым применяются сравнительно широко. Это прежде всего удобное соотношение между сырьем и препаратом (одинаковая дозировка). Далее жидкая консистенция экстрактов не создает затруднений в обращении с ними в аптечных условиях, так как для них по аналогии с настойками можно (и должно) применять методы отмеривания (бюретки, пипетки). Наконец, способы их производства более просты, чем густых или сухих экстрактов, и доступны галеновым производствам, не имеющим вакуумного оборудования. Нельзя также не указать на ту важную особенность, что в жидких экстрактах, полученных без применения выпаривания, действующие вещества не претерпевают каких-либо изменений, а летучие вещества (эфирные масла) полностью остаются в экстракте.

Однако жидкие экстракты не лишены серьезных недостатков. Это прежде всего насыщенность их балластными веществами, извлеченными из растительного сырья. Подобное обстоятельство является причиной появления в жидких экстрактах осадков при небольших понижениях температуры и частичном испарении спирта. По этой причине они требуют обязательной герметической укупорки и хранения при температуре 15—20 °С. Последнее же условие особенно трудно выполнимо при перевозках. Жидкие экстракты содержат большое количество экстрагента. Сухой остаток, т. е. сумма экстрактивных веществ, в них может достигать 25%. Таким образом, жидкие экстракты (правда, меньше, чем настойки) являются малотранспортабельными препаратами, особенно если учесть, что они сохраняются и перевозятся в стеклянных баллонах.

Способы получения

При производстве жидких экстрактов применяются способы перколяции и реперколяции, а также растворение.

ПЕРКОЛЯЦИЯ. Длительное время (до выхода ГФVIII) единственным официальным способом приготовления жидких экстрактов являлся перколяционный: измельченный материал, предварительно смоченный и пропитанный экстрагентом, помещали в перколятор и вели перколяцию так же, как при получении настоек, до получения 85 объемных частей вытяжки из каждой 100 весовых частей материала. Затем под перколятор подставляли другой приемник и продолжали извлечение до полного истощения материала. Это второе извлечение выпаривали в вакууме при температуре 50—60 °С до густоватой массы, которую примешивали к первому извлечению и, наконец, прибавляли столько чистого экстрагента, чтобы получилось 100 объемных частей жидкого экстракта. Весьма существенно, чтобы истощение сырья было произведено минимальным количеством экстрагента с целью ускорить сгущение и уменьшить время термического воздействия на действующие вещества.

РЕПЕРКОЛЯЦИЯ. Суть этого метода получения жидких экстрактов заключается в исключении стадии выпаривания. Необходимая концентрация вытяжки достигается применением батареи из 3—5 перколяторов, причем извлечение из одного перколятора используется для перколирования сырья в следующем перколяторе. Пропустив, таким образом, вытяжку через несколько перколяторов со свежим или менее истощенным (при непрерывном процессе) сырьем, ее можно насытить действующими веществами в должном количестве. Такой способ по-

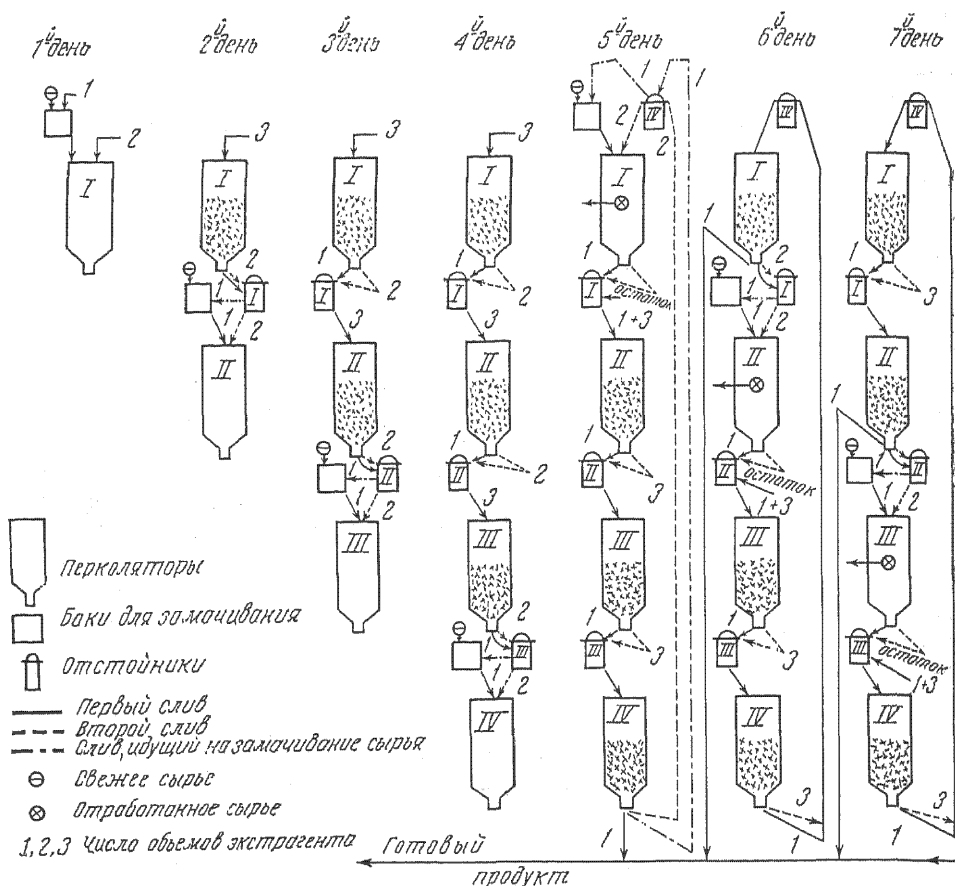


Рис. 94. Схема реперколяции по Чулкову. Объяснение в тексте.

вторной (вернее, многократной) перколяции получил название реперколяции. Известно много вариантов этого метода, описанных в зарубежной (фармакопеи США издания до 1960 г., германская Фармакопея VI издания 1926 г., польская Фармакопея издания 1954 г. и др.) и отечественной (А. Босин и др., 1935) литературе. Бреддин (1930) разработал вариант, известный под названием «диаколяция»: извлечение производится в батарее диаколяторов — трубках, имеющих соотношение между диаметром и длиной 1:50. В 1937 г. Кесслер предложил интенсифицировать диаколяцию применением вакуума, назвав свой вариант «эваколяция». Сейчас все эти и другие варианты имеют лишь историческое значение, поэтому мы опишем только модификацию реперколяции Н. А. Чулкова (1943), которая применяется в отечественной промышленности по настоящее время. Экстракция проводится в батарее перколяторов, работающей, как и во всех других вариантах реперколяции, по принципу противотока. Особенностью является определенное ограничение количества сливаемой готовой продукции, а отсюда как следствие — соответственно и количества заливаемого экстрагента (рис. 94).

День 1-й. Определенное количество измельченного растительного сырья замачивают однократным количеством (по отношению к массе загруженного сырья) экстрагента в отдельном сосуде и оставляют для набухания. Набухшее сырье укладывают в перколятор I, заливают двукратным количеством экстрагента (в данном и во всех последующих случаях при открытом спускном кране до появления первых капель, после чего кран закрывают) до образования зеркала 30—40 мм жидкости над поверхностью

растительного сырья и оставляют до следующего дня. Для замачивания сырья и залива его экстрагентом принято условно трехкратное количество жидкости по отношению к массе загруженного растительного сырья. В случае работы с сырьем, требующим большого количества экстрагента (4—5-кратного), соответственно увеличивают количество перколяторов.

День 2-й. Из перколятора I сливают однократное количество извлечения. Этим сливом замачивают вторую порцию сырья (в количестве, по массе равном первой загрузке) для перколятора II и оставляют для набухания. В это время в перколятор I при открытом кране заливают трехкратное количество свежего экстрагента и дают стечь в отстойник № 1 только двукратному количеству извлечения, после чего перколятор оставляют до следующего дня. Набухшее сырье перегружают в перколятор II, заливают двукратным количеством извлечения из отстойника № 1 и оставляют до следующего дня.

День 3-й. Из перколяторов I и II сливают по однократному количеству извлечения в отстойники № 1 и 2. Извлечением, слитым из отстойника № 2, замачивают новую порцию сырья для перколятора III и оставляют для набухания. Через перколятор I пропускают трехкратное количество свежего экстрагента, давая стечь в отстойник № 1 только двукратному количеству извлечения, после чего перколятор оставляют до следующего дня. Через перколятор II пропускают трехкратное количество извлечения из отстойника № 1, давая стечь в отстойник № 2 только двукратному количеству, после чего перколятор оставляют до следующего дня. В перколятор III загружают набухшее сырье, заливают его двукратным количеством извлечения из отстойника № 2 и оставляют до следующего дня.

День 4-й. Открывают краны перколяторов I, II, III и сливают в отстойники № 1, 2, 3 по однократному количеству извлечений. Извлечением из отстойника № 3 замачивают новую порцию сырья для перколятора IV и оставляют для набухания. Через перколятор I пропускают трехкратное количество свежего экстрагента, давая стечь в отстойник № 1 только двукратному количеству извлечения, после чего перколятор I оставляют до следующего дня. Через перколятор II пропускают трехкратное количество извлечения, давая стечь в отстойник № 2 только двукратному количеству извлечения, после чего перколятор оставляют до следующего дня. Через перколятор III пропускают трехкратное количество, давая стечь в отстойник № 3 только двукратному количеству извлечения, после чего перколятор оставляют до следующего дня. Набухшее сырье загружают в перколятор IV, заливают его двукратным количеством извлечения из отстойника № 3 и перколятор оставляют до следующего дня.

День 5-й. Открывают краны перколяторов I, II, III, IV и дают стечь в отстойники № 1, 2, 3, 4 по однократному количеству извлечений.

Слив из перколятора IV является готовой продукцией, которую переливают в отдельный сосуд. Слив из отстойника № 3 заливают в перколятор IV, из отстойника № 2 — в перколятор III, из отстойника № 1 — в перколятор II и оставляют в этих перколяторах при закрытых кранах. Сырье в перколяторе I является истощенным, поэтому кран его открывают и дают стечь в отстойник № 1 всей свободно вытекающей жидкости. Обработанное сырье выгружают и передают на пресс для отжима находящегося в нем экстрагента либо в отгонный аппарат (для отгонки спирта), или спирт вымывают определенным количеством воды.

Отвешивают новую порцию свежего растительного сырья для загрузки перколятора I, которую замачивают извлечением из отстойника № 4 и оставляют для набухания.

Слив извлечений, находящийся в отстойнике № 1, измеряют, доводят свежим экстрагентом до трехкратного количества и переводят в перколятор II, давая стечь в отстойник № 2 трехкратному количеству извлечения, после чего перколятор II оставляют до следующего дня. Извлечение из отстойника № 2 переводят в перколятор III, давая стечь в отстойник № 3 трехкратному количеству извлечения, и перколятор оставляют до следующего дня. Извлечение из отстойника № 3 переводят в перколятор IV, давая стечь в отстойник № 4 двукратному количеству извлечения, и перколятор оставляют до следующего дня. Набухшее растительное сырье загружают в перколятор I, заливают двукратным количеством извлечения из отстойника № 4 и перколятор оставляют до следующего дня.

День 6-й. Открывают краны перколяторов II, III, IV, I и дают стечь в отстойники № 2, 3, 4, 1 по однократному количеству извлечений.

Слив из перколятора I является готовой продукцией, которую переливают в сосуд с готовым жидким экстрактом. Слив из отстойника № 4 заливают в перколятор I, из отстойника № 3 — в перколятор IV, из отстойника № 2 — в перколятор III и оставляют в них при закрытых кранах перколяторов. Сырье в перколяторе II является обработанным, поэтому кран этого перколятора открывают и дают стечь в отстойник № 2 всей свободно вытекающей жидкости. С истощенным сырьем поступают так же, как было указано для 5-го дня.

Отвешивают новую порцию сырья для загрузки перколятора II, которую замачивают извлечением из отстойника № 1 и оставляют для набухания.

Слив извлечений, находящихся в отстойнике № 2, измеряют, доводят свежим экстрагентом до трехкратного количества и переводят в перколятор III. При этом

в отстойник № 3 дают стечь трехкратному количеству извлечения, после чего перколятор III оставляют до следующего дня. Извлечения из отстойника № 3 заливают в перколятор IV, давая стечь в отстойник № 4 трехкратному количеству извлечения, после чего перколятор IV оставляют до следующего дня. Извлечения из отстойника № 4 заливают в перколятор I, давая стечь в отстойник № 1 двукратному количеству извлечений, и перколятор оставляют до следующего дня. Набухшее растительное сырье загружают в перколятор II, заливают двукратным количеством извлечения из отстойника № 1 и перколятор оставляют до следующего дня.

День 7-й. Открывают краны перколяторов III, IV, I, II и дают стечь в отстойники № 3, 4, 1, 2 по однократному количеству извлечений.

Слив из перколятора II является готовой продукцией, которую переливают в сосуд с готовым жидким экстрактом. Сливы из отстойника № 1 заливают в перколятор II, из отстойника № 4 — в перколятор I, из отстойника № 3 — в перколятор IV и оставляют в этих перколяторах при закрытых кранах.

Сырье перколятора III является отработанным. Далее последовательность операций аналогична описанным для 5-го и 6-го дня.

На 8-й и последующие дни характер производственных операций и порядок их выполнения аналогичны описанным циклам. Меняются лишь номера перколяторов, из которых будет получаться готовая продукция и куда загружают свежее растительное сырье.

По окончании приготовления жидкого экстракта оставшимися слабыми извлечениями последовательно промывают сырье всех перколяторов, вытяжку собирают в один сосуд, определяют количество действующих веществ и чаще всего оставляют для использования при выработке другой партии этого же жидкого экстракта. Из растительного сырья, находящегося в перколяторах, спирт регенерируется.

Модификация Чулкова широко используется на фармацевтических фабриках аптекоуправлений.

Однако нужно иметь в виду, что ее применение целесообразно лишь при непрерывном производстве данного жидкого экстракта или по крайней мере при производстве, продолжающемся не менее 5 циклов. При меньшем количестве циклов производство жидкого экстракта становится неэкономичным и в этом случае предпочтительнее обычный перколяционный способ с выпариванием вторичной вытяжки.

Полученным любым способом жидким экстрактам дают отстояться в течение нескольких дней при температуре не выше 8°C (лучше в присутствии адсорбентов), после чего фильтруют или центрифугируют. Отстаивание при пониженной температуре и добавление адсорбентов преследуют цель максимальной очистки экстракта от балластных веществ. После такой операции жидкие экстракты становятся более устойчивыми к колебаниям температуры во время хранения и транспортирования.

Растворение. Жидкие экстракты могут быть получены путем растворения сухих. Однако этот способ, регламентированный еще ГФVIII и несомненно заслуживающий внедрения в практику, пока еще применяется в единичных случаях (экстракт крушины). При получении жидких экстрактов этим путем раствору дают также отстояться при температуре не выше 8°C и отфильтровывают.

Номенклатура и особенности технологии

ГФХ и ФС(ВФС) нормируется 17 наименований жидких экстрактов. При этом номенклатура жидких экстрактов заметно изменяется. Не вырабатываются больше экстракты колы, канадского желтокорня, спорыньи, хлопчатника, подсолнечника, которые недавно (ГФVIII и ГФIX) были еще официальными. Зато появились новые препараты — жидкие экстракты магнолии, пассифлоры, элеутерококка, бессмертника, хвоща и др. (табл. 6). Большинство жидких экстрактов готовится на 70% спирте; на спирте меньшей концентрации изготавливаются: на 40—50% — экстракты калины, крапивы, кровохлебки и тысячелистника и на 20—30% — экстракты бадана, чабреца, тимьяна.

Жидкие экстракты могут быть получены как перколяцией, так и реперколяцией. Выбор того или иного способа производства в значительной степени зависит от количества сырья, которое подлежит переработке, а также от того, располагает ли данное предприятие вакуум-выпарительным хозяйством. Реперколяция проводится обычно по модификации Чулкова, схема которой была приведена выше.

При производстве некоторых жидких экстрактов (тимьян, чабрец) в порцию экстрагента, с помощью которого сырье замачивается, перед загрузкой в перколятор вводится глицерин. Он рассматривается как

Таблица 6

Жидкие экстракты (номенклатура по Государственному реестру)
и основные их показатели (по ГФХ и ВФС)

Наименование	Исходное сырье и спирт	Основные сведения о препарате
1. Extractum Passiflorae Экстракт пассифлоры	Трава (<i>Passiflora incarnata</i>) 70%	Алкалоиды. Седативное средство при неврастении, бессоннице
2. Extractum Magnoliae Экстракт магнолии	Листья (<i>Magnolia grandiflora</i>) 40%	Алкалоиды. Гликозиды. При лечении гипертонической болезни
3. Extractum Stachydis Экстракт чистеца	Трава (<i>Stachys betonicaeflorum</i>) 40%	Алкалоиды, амины. При маточных кровотечениях и при субинволюции матки после родов и абортов
4. Extractum Frangulae Экстракт крушины	Кора (<i>Frangula alnus</i>) 70%	Производные атрацена. Слабительное
5. Extractum Eleutherococci Экстракт элеутерококка	Корневища (<i>Eleutherococcus senticosus</i>) 40%	Сапонины тритерпеновые. Средство, стимулирующее центральную нервную систему
6. Extractum Leuzeae Экстракт левзеи или маральевого корня	Корневища и корни (<i>Leuzea carthamoides</i>) 70%	Лигнаны. Стимулирующее средство для больных с функциональными заболеваниями нервной системы и при переутомлении
7. Extractum Rhodiolae Экстракт родиолы	Корни (<i>Rhodiola rosea</i>) 40%	Гликозиды фенолоспиртов. Тонизирующее средство
8. Extractum Crataegi Экстракт боярышника	Плоды (<i>Crataegus sanguinea</i> , <i>C. oxyacantha</i>) 70%	Флавоноиды. Для стимуляции и регуляции сердечно-сосудистой системы
9. Extractum Polygoni hydroperis Экстракт водяного перца	Трава (<i>Polygonum hydropiper</i>) 70%	Флавоноиды. Витамин К. Кровоостанавливающее средство
10. Extractum Sanguisorbae Экстракт кровохлебки	Корневища и корни (<i>Sanguisorba officinalis</i>) 40%	Дубильные вещества. При лечении энтероколитов, интоксикационных и гастрогенных поносах, а также в гинекологической практике
11. Extractum Thymi vulgaris Экстракт тимьяна	Листья (<i>Thymus vulgaris</i>) 20%	Эфирное масло, содержащее тимол и карвакрол. Входит в состав отхаркивающего препарата — пертусина
12. Extractum Thymi serpylli Экстракт чабреца	Трава чабреца (<i>Thymus serpyllum</i>) 30%	Аналогично экстракту тимьяна
13. Extractum Millefolii Экстракт тысячелистника	Трава (<i>Achillea millefolium</i>) 40%	Витамин К. Эфирное масло, содержащее азулены. Кровоостанавливающее, усиливающее деятельность фибринфермента и нормализующего овариально-менструальный цикл
14. Extractum Stigmatis Экстракт кукурузных рылец	Рыльца кукурузные (<i>Zea mays</i>) 70%	Флавоноиды. Витамины (К и др.). Желчегонное средство (холециститы, холангиты, гепатиты с задержкой желчеотделения)
15. Extractum Urticae Экстракт крапивы	Листья (<i>Urtica dioica</i>) 50%	Витамины (К и др.). Кровоостанавливающее и одновременно нормализующее овариально-менструальный цикл
16. Extractum Bursae pastoris Экстракт пастушьей сумки	Трава (<i>Capsella bursa pastoris</i>) 70%	Витамины (К и др.). Кровоостанавливающее при маточных, почечных и легочных кровотечениях
17. Extractum Viburni Экстракт калины	Кора (<i>Viburnum opulus</i>) 50%	Витамины (К и др.). При маточных кровотечениях и как болеутоляющее при дисменорее

пептизирующий агент, снижающий к тому же поверхностное натяжение, в результате чего улучшается смачиваемость сырья и экстрагент лучше проникает в сырье. Однако, по данным Б. В. Назарова, присутствие в экстрагенте глицерина не улучшает извлечения эфирного масла и добавление его излишне.

Оспаривается целесообразность применения 50% спирта при производстве экстракта крапивы.

Густые и сухие экстракты

Густые экстракты являются специфической группой экстрактов, вырабатываемых большей частью из растений, содержащих горькие (трифоль и др.), горькоароматические (полынь, горечавка и др.) или сладкие (солодка) вещества. Вследствие высокой вязкости они являются прекрасными связывающими веществами при приготовлении пилюль (по Фармакопее США 1965 г. они так и называются «пилюльные экстракты»), в которых выполняют роль не только *constituens*, но и *adjuvans* (густой экстракт валерианы) и *corrigenens*. В качестве последних густые экстракты вводятся также в состав некоторых микстур. Среди густых экстрактов имеются, однако, препараты, содержащие сильнодействующие вещества (красавка). Некоторые густые экстракты (крапива, водяной перец) вырабатываются в качестве полупродуктов для изготовления более сложных лекарственных композиций. Густые экстракты обладают особенностью: в сухом воздухе подсыхают и превращаются в твердые массы, а во влажном — отсыревают и плесневеют. Поэтому они должны сохраняться в герметической упаковке. Густая консистенция экстрактов требует определенных приемов отщепления при введении их в лекарства.

Сухие экстракты являются наиболее рациональным типом экстрактов. Количество их непрерывно растет, невзирая на относительную сложность их производства. Однако в отношении этой весьма важной группы экстрактов есть еще ряд нерешенных вопросов, которые несколько тормозят их более широкое внедрение в аптечную практику. В частности, не решен еще вопрос получения устойчивых, не отсыревающих на воздухе экстрактов. Известно, что некоторые экстракты, представляющие сыпучие порошки, после открытия банок, где они сохраняются, быстро отсыревают и превращаются в комкообразные массы. Для предупреждения этих явлений технологам надо изучить по крайней мере два вопроса: во-первых, установить, при каком экстрагенте комплекс веществ, сопровождающих действующие вещества, оказывается наименее гигроскопичным, и, во-вторых, установить, какой из наполнителей является наилучшим для того или иного комплекса извлеченных веществ.

Способы получения

Производство густых экстрактов состоит из трех основных стадий: 1) получения вытяжки; 2) очистки вытяжки от балластных веществ; 3) выпаривания (сгущения) вытяжки.

Производство сухих экстрактов в первых двух стадиях протекает аналогично густым экстрактам. Очищенная от балластных веществ вытяжка далее превращается в сухой порошок, причем это может быть достигнуто разными способами. Длительное время состояние густого экстракта было необходимой стадией при производстве сухих экстрактов. Еще в ГФVIII имелись указания о том, что в случае необходимости получения сухого экстракта остаток после выпаривания в вакууме переносят в вакуум-сушилку, где он окончательно высушивается. Под-

ведение более совершенной технической базы под производство экстрактов дает теперь возможность миновать стадию густого экстракта. Используя вакуум-вальцовые сушилки и еще лучше распылительные сушилки, теперь можно прямо от вытяжки (очищенной) перейти к сухому продукту.

ПОЛУЧЕНИЕ ВЫТЯЖКИ. Вытяжки из сырья могут быть получены разными способами: 1) дробной мацерацией; 2) перколяцией; 3) реперколяцией; 4) циркуляцией; 5) непрерывным противоточным экстрагированием с перемещением экстрагента и сырья, а также некоторыми другими методами (измельчение сырья в среде экстрагента, вихревая экстракция, экстракция с использованием электромагнитных колебаний и ультразвука), проходящими производственную проверку.

Дробная мацерация (бисмацерация). Метод мацерации широко применяется для получения вытяжек при производстве водных экстрактов. В связи с тем что экстрагент при этом расходуют в два приема, такую мацерацию называют дробной, или бисмацерацией. Из закона диффузии следует, что эффект экстрагирования повышается, если процесс вести не всем количеством экстрагента сразу, а несколькими порциями его последовательно.

В общем виде бисмацерация проводится так: измельченное растительное сырье помещают в мацерационный бак, где его заливают 4—6-кратным количеством экстрагента и оставляют на 6—12 ч при периодическом помешивании. После этого вытяжку сливают, остаток слегка отжимают, полученную при этом жидкость прибавляют к первоначально слитой. Остаток после выжимания вновь заливают 3—4-кратным количеством экстрагента и оставляют на 4—6 ч, после чего вытяжку сливают, остаток окончательно отжимают и присоединяют к объединенным вытяжкам. К применяемой в качестве экстрагента воде часто как консервант добавляется хлороформ (0,5%). В некоторых случаях применяется кипящая вода.

Перколяция. Перколяция проводится так же, как при получении настоек до истощения сырья, без разделения на первичные и вторичные извлечения. Весьма существенно, чтобы этот процесс был проведен с наименьшей затратой экстрагента, которым здесь обычно являются спиртоводные смеси.

Реперколяция. Реперколяция выгодна тем, что получают более концентрированные вытяжки, чем при перколяции и бисмацерации. Из реперколяционных вариаций здесь широкое применение находит так называемая быстroteкущая реперколяция, осуществляемая в батарее перколяторов, работающих на принципе противотока. Батарея состоит из нескольких перколяторов (обычно 5—6), сборника с экстрагентом и приемника для вытяжки, коммуницированных¹ между собой так, что получается кольцевая линия, позволяющая подавать экстрагент и сливать вытяжку из любого перколятора. Экстрагент, поступающий в один из перколяторов, может быть пропущен последовательно через всю батарею. Разберем принципиальную схему работы такой батареи из 5 перколяторов (рис. 95), позиции 1—5.

Позиция 1. Измельченным растительным сырьем загружают четыре перколятора — с I до IV. Экстрагент подают в перколятор I (через краны V-I и I-2) снизу. Питанием снизу упраздняется опасность образования «мертвых» участков в экстрагируемой массе и ослабляется вредное влияние каналов и пустот. Заполнение перколятора проводят при закрытом боковом кране I-4 и открытом I-5, через который вытес-

¹ Трубопроводы, объединяющие перколяторы в батарею, вместе с вентилями и кранами, позволяющими регулировать процесс извлечения, называются коммуникацией.

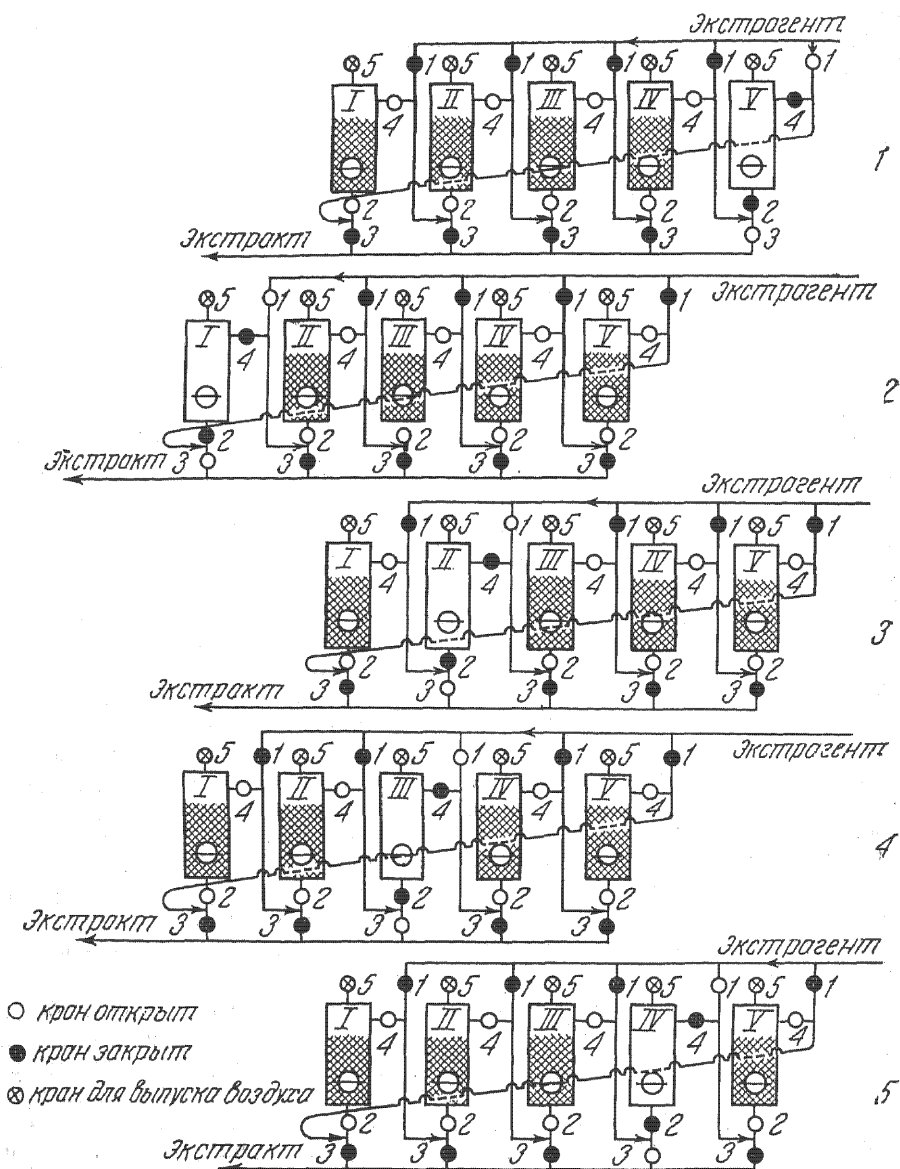


Рис. 95. Схема быстротекущей реперколяции (подача экстрагента снизу). Объяснение в тексте.

няется воздух. Как только из крана I-5 покажется экстрагент, кран перекрывают, перколятор оставляют в покое для настаивания, после чего открывают кран I-4 и экстрагент с определенной скоростью перепускают в перколятор II через кран II-2, заполняя его в таком же порядке, как и перколятор I. После настаивания экстрагент перепускают в перколятор III (через II-4 и III-2), а затем в перколятор IV (через III-4 и IV-2), а из последнего (через IV-4 и V-3) принимают уже готовую вытяжку.

Поскольку в перколятор I поступает свежий экстрагент, то вследствие наибольшей разности концентраций в этом перколяторе происходит максимальное экстрагирование и максимальное обеднение лекарственного сырья действующими веществами. Степень обеднения сырья

в перколяторе II будет меньшей, чем в перколяторе I, поскольку здесь будет меньше разность концентраций. Итак, по мере повышения номера перколятора будет уменьшаться количество извлеченных из сырья действующих веществ или, иначе говоря, экстрагент в каждом последующем перколяторе встречает более богатое сырье и постепенно насыщается извлекаемыми действующими веществами. Скорость движения экстрагента в периоды настаивания должна быть подобрана так, чтобы к моменту истечения готовой вытяжки в перколяторе I было достигнуто полное истощение сырья и чтобы экстрагент, пройдя через четыре перколятора, полностью исчерпал свою экстрагирующую способность.

Позиция 2. Во время работы батарей загружают сырьем перколятор V, а как только будет истощен перколятор I, его отключают от батареи. Свежий экстрагент теперь поступает в перколятор II, а готовую вытяжку принимают из перколятора V (через кран I-3). Из перколятора I истощенное сырье направляют в выпарную установку для рекуперации экстрагента, а сам перколятор загружают свежим сырьем.

Позиция 3. После истощения перколятора II меняется система питания батареи, а именно свежий экстрагент поступает в перколятор III, а готовую вытяжку принимают из перколятора I (через кран II-3). Разгружают и загружают перколятор II.

Позиция 4. Свежий экстрагент поступает в перколятор IV, а вытяжку принимают из перколятора II (через кран III-3). Разгружают и загружают перколятор III.

Позиция 5. Свежий экстрагент поступает в перколятор V, а вытяжку принимают из перколятора III (через кран IV-3). Разгружают и загружают перколятор IV.

Далее после отключения перколятора V (в котором сырье истощено) и включения перколятора IV процесс извлечения пойдет по позиции I, потом по позиции 2 и т. д. Таким образом, в действии находятся четыре перколятора из пяти, что обеспечивает непрерывность работы. Свежий экстрагент поступает всегда в перколятор с наиболее истощенным сырьем, а вытяжку получают из перколятора со свежезагруженным сырьем. В результате во всей батарее создается необходимая разность концентраций — движущая сила процесса экстрагирования.

Количество перколяторов в батарее зависит от характера сырья и применяемого для экстракции экстрагента: перколяторов должно быть тем больше, чем труднее осуществляется переход извлекаемых биологически активных веществ в экстрагент и чем меньше его способность растворять эти вещества. В тех случаях, когда по характеру сырья экстрагент целесообразнее подавать в перколяторы сверху, систему и последовательность питания можно легко изменить.

В частности, исследуя процесс экстракции корня солодки, И. А. Муравьев и Ю. Г. Пшуков (1976) показали, что скорость экстракции при подаче экстрагента сверху значительно выше, чем при подаче экстрагента снизу, а объем экстрагента, затраченного на извлечение одного и того же количества веществ при подаче его сверху, в $2\frac{1}{2}$ раза меньше, чем при подаче экстрагента снизу. Извлечения при подаче экстрагента сверху получались более концентрированные при меньшей затрате экстрагента и времени, чем при подаче его снизу.

Циркуляция. Циркуляционный способ извлечения основан на круговороте экстрагента. Экстракционная установка в этом случае работает непрерывно и автоматически по принципу аппарата Сокслета. Состоит она из коммуницированных между собой перегонного куба, экстрактора, конденсатора и сборника (рис. 96).

Циркуляционным способом из фармакопейных густых экстрактов готовят только один препарат — экстракт мужского папоротника, экстрагентом для которого служит этиловый эфир. Крупный по-

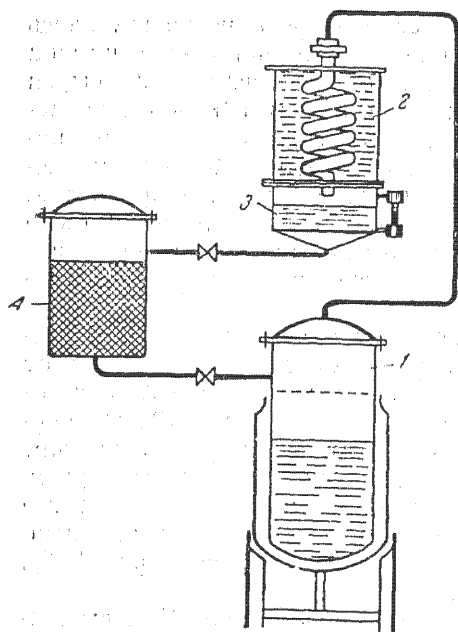


Рис. 96. Циркуляционный аппарат типа Сокслета.

1 — куб; 2 — конденсатор; 3 — сборник; 4 — экстрактор.

рошок корневища мужского папоротника загружают в экстрактор, заливают эфиром (чуть ниже верхушки сифона) и оставляют для настаивания на 24 ч. Одновременно некоторое количество эфира наливают в куб и в сборник под конденсатором. По окончании настаивания из сборника спускают в экстрактор столько эфира, чтобы вытяжка достигла верхушки сифона и слилась в куб. После этого куб начинает обогреваться. Пары эфира поступают в конденсатор, затем в сборник, а из него с определенной скоростью — в экстрактор. По наполнении его происходит слив эфира, обогащенного растворимыми

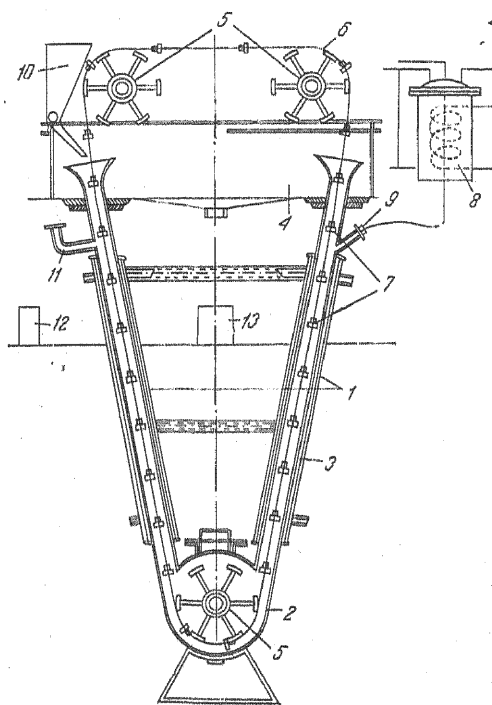
веществами папоротника. По истощении материала из куба отгоняют эфир в сборник, на этот раз отъединенный. Истощенное сырье выгружают, и экстрактор вновь готов для загрузки. Автоматическая циркуляция может быть совмещена с перколяцией.

Непрерывное противоточное экстрагирование с перемещением экстрагента и сырья. Быстротекущая реперколяция, как мы видели, является противоточным экстрагированием с перемещением только экстрагента, который (с постепенно понижающейся экстрагирующей способностью) движется навстречу (против) менее истощенному сырью. Обладая несомненными преимуществами (по сравнению с мацерацией и перколяцией), батарейный способ последовательного экстрагирования все же имеет ряд недостатков: относительно большое количество экстрагента, находящегося в работе, невозможность полной автоматизации, относительная длительность процесса, громоздкость аппаратуры и т. д. Все это заставило советских ученых, работающих в области изучения теории и практики экстракционных процессов, искать еще более быстрые и совершенные способы. В настоящее время предложен ряд аппаратов для экстрагирования различных по своей природе сырьевых материалов — сахарной свеклы, жиромасличного и эфиромасличного сырья и др. В основе работы всех этих аппаратов лежит принцип активного противотока, когда навстречу друг другу перемещаются и экстрагент, и сырье, причем последнее к тому же перемешивается.

Ниже приводится описание такого непрерывно действующего экстрактора — дискового диффузионного аппарата, разработанного А. Г. Натрадзе и М. Д. Рязанцевой для извлечения сантонина из цитварной полыни и кофеина из чайного формовочного материала. Этот аппарат (рис. 97) представляет собой две трубы 1 диаметром 105 мм и длиной 3,7 м, имеющие паровые рубашки 3 и расположенные под углом около 30°. Внизу трубы соединяются между собой камерой 2, в которой помещена вращающаяся звездочка 5. В корыте 4, в которое входят верхние открытые концы труб, находятся две другие вращающиеся звездочки 5. Через звездочки и обе трубы проходит трос 6 с насаженными на нем на расстоянии 120 мм друг от друга дырчатыми

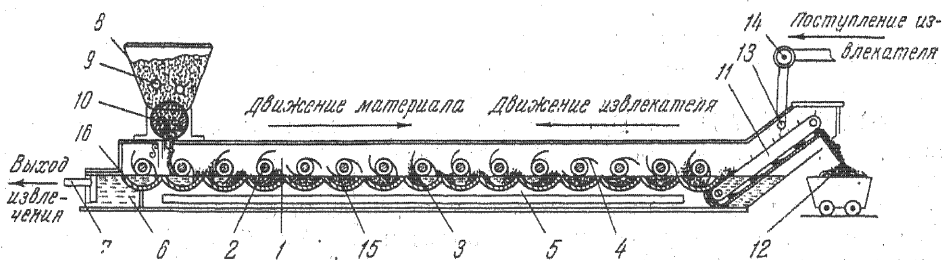
дисками 7 диаметром 100 мм. Трос с дисками приводят в движение с помощью электромотора, присоединенного к одной из верхних звездочек, через систему передач. Скорость прохождения каждого диска можно изменять в широких пределах. Перед работой экстрактор заполняют через патрубок 9 экстрагентом из бака 8, затем приводят в движение трос с дисками и из питателя 10 равномерно на проходящие диски подается измельченное сырье. Одновременно через патрубок 9 с определенной скоростью навстречу сырью подается экстрагент. Готовое извлечение вытекает из экстрактора через патрубок 11, снабженный фильтрующей сеткой, и собирается в сборнике 12. Отработанное растительное сырье, выходящее из трубы, смывается с дисков струей воды в корыто 4, из которого поступает в сборник 13. Применяв дисковый диффузор, авторы показали, что за оборот троса (за 1 ч) достигается полное извлечение кофеина, причем выход его поднимается до 97%.

Интересный непрерывно действующий экстрактор разработан также Г. А. Моциевским и П. Т. Родионовым. Этот экстрактор (рис. 98), названный авторами пружинно-лопастным, состоит из корпуса 1, разделенного на 15 секций. В каждой секции помещен вал 2 на двух подшипниках; на валу укреплен барабан 3, на котором закреплены



▲ Рис. 97. Дисковый диффузионный аппарат. Объяснение в тексте.

▼ Рис. 98. Пружинно-лопастной экстрактор. Объяснение в тексте.



два ряда дугообразных пружинных лопастей 4. Валы приводятся во вращение электромотором через редуктор и ряд шестерен. Под дном экстрактора находится камера 5 для подогревания. В передней части экстрактора помещена камера 6 для сбора извлечений, откуда оно выводится через трубу 7. В передней верхней части экстрактора находится бункер 8, питающий экстрактор измельченным растительным материалом. Питание экстрактора осуществляется при помощи двух мотовил 9 и дозатора 10. В задней части экстрактора расположена транспортная лента 11, выгружающая истощенный материал, который выбрасывается по лотку 12. Свежий экстрагент поступает в экстрактор через сопло 13; количество его регулируется вентилем 14.

Растительный материал вначале поступает в 1-ю секцию экстрактора, где находится экстрагент. Здесь сырье при помощи лопастей медленно погружается в жидкость, после чего постепенно передается дальше и прижимается к стенке секции, где происходит отделение лишней жидкости. При выходе лопастей из секции пружины выпрямляются и перебрасывают намокшее сырье в соседнюю секцию. Во 2-й секции повторяется тот же процесс, что и в 1-й. Далее сырье перебрасывается в 3-ю секцию и т. д. до транспортера. Экстрагент из сопла 13 мелкими струйками обмывает истощенный материал, движущийся по транспортеру, после чего поступает в 15-ю, последнюю, секцию. Затем, после экстрагирования, он переходит в 14-ю секцию, потом в 13-ю, 12-ю и т. д. до 1-й секции и сборника. Таким образом осуществляется противоточное и непрерывное экстрагирование. Пружинно-лопастный экстрактор был апробирован на различном растительном сырье (солодковый корень, валериана, горичвет, полынь).

Испытания показали, что процесс экстрагирования в нем заканчивается за 75—120 мин, причем он может проводиться в широком диапазоне температур.

ОЧИСТКА ВЫТЯЖКИ. Водные вытяжки обычно содержат значительное количество балластных веществ (пектины, слизь, крахмал и пр.), которые до выпаривания должны быть обязательно удалены. В зависимости от количества и характера балластных веществ применяются разные способы очистки. Некоторые вытяжки можно осветлять кипячением в течение некоторого времени. Свернувшиеся при этом белковые вещества затем сравнительно быстро отстаиваются. В ряде случаев прибегают к добавкам адсорбентов (бентонит, каолин и т. п.) или к сочетанию адсорбентов с кипячением. Широко используется способ удаления балластных веществ с помощью осаждения их спиртом. Спиртоочистка вытяжки в общем виде происходит так: полученную вытяжку выпаривают до половины в объемных частях от массы взятого исходного сырья. К этой сгущенной и охлажденной вытяжке добавляют двойное количество 95% спирта. Все тщательно смешивают и оставляют на 5—6 дней при температуре не выше 8°C. Отстоявшуюся жидкость сливают с образовавшегося осадка и фильтруют.

СГУЩЕНИЕ. Сгущение вытяжки проводится выпариванием в вакууме при 50—60°C и разрежении 600—650 мм до надлежащей густоты. Если сгущаются вытяжки спиртовые или прошедшие спиртоочистку, то вначале отгоняют спирт, не включая вакуума, и лишь после отгона его основного количества включают вакуум.

ВЫСУШИВАНИЕ. В случае, если производство сухих экстрактов проводится через стадию густого экстракта, высушивание его производится в вакуум-сушильном шкафу (см. с. 70) с последующим размолотом высушенной массы в шаровой мельнице. При исключении стадии густого экстракта сушку вытяжек проводят или в барабанной (вальцовой) вакуум-сушилке (с. 72) или в распылительной сушилке (с. 73). В пер-

вом случае вытяжка должна быть несколько сгущена, а снимаемые с вальцов корочки сухого экстракта затем должны быть размолоты в шаровой мельнице.

Применение сжиженного углекислого газа для получения экстрактов

Экстракция лекарственного растительного сырья сжиженным углекислым газом проводится в установке, схема которой приведена на рис. 99. Измельченное сырье загружают в экстракторы 1, 2, 3 через загрузочные лазы 8, 9, 10, которые затем герметически закрываются. Сжиженный углекислый газ из сборника 4 поступает в экстракторы сверху через вентили 15, 16, 17 при закрытых нижних вентилях экстракторов 18, 19, 20, которые открываются после того, как растворитель образует над сырьем зеркало. Вытяжки, поступающие из всех экстракторов, объединяются после фильтрации в сборнике 5, после чего поступают в испаритель 6 для удаления экстрагента. Пары растворителя в конденсаторе 7 вновь превращаются в жидкость, которая далее снова используется для экстракции. Готовый продукт (экстракт) собирают из испарителя после открытия запорного вентиля. Процесс экстракции осуществляется при рабочем давлении 55—65 атм и температуре 20—25°C. Отработанное сырье разгружается через люки 11, 12, 13. Экстракты, получаемые из эфиромасличного сырья сжиженным углекислым газом, представляют собой маслянистые жидкости различной консистенции, цвет и запах которых зависят от исходного сырья.

Номенклатура и особенности технологии

ГУСТЫЕ ЭКСТРАКТЫ. *Extractum Belladonnae spissum* — экстракт красавки. Приготавливается из листьев красавки. Долгое время вытяжку получали с помощью хлороформной воды бисмацерацией с последующей спиртоочисткой. Начиная с ГФХ в качестве экстрагента стал применяться 70% спирт. Теперь экстракт красавки получается с помощью 20% спирта по типовой схеме производства густых экстрактов, с помощью водно-спиртовых смесей (рис. 100). Вытяжку получают методом быстротекущей реперколяции. В работе находятся (в позиции, изображенной на схеме) I—V перколяторы. Перколятор VI в разгрузке. В случае, если вытяжка спиртовая, в перегонном аппарате 5а производится ректификация спирта. Поскольку исходное сырье содержит алкалоидов всегда более 0,3% (минимум, требуемый ГФХ), то полученные экстракты содержат алкалоидов более 1,5%. Поэтому для доведения содержания алкалоидов до нормы к экстракту добавляют соответствующее количество крахмальной патоки. Для раз-

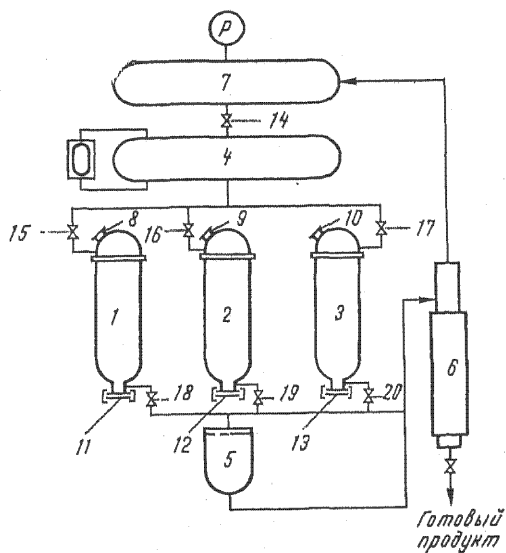


Рис. 99. Принципиальная схема установки для экстракции растительного сырья сжиженным углекислым газом. Объяснение в тексте.

бавления можно использовать также экстракт красавки с меньшей алкалоидностью. Содержание алкалоидов в экстракте в пересчете на гиосциамин должно быть не менее 1,4% и не более 1,6%. Список Б 0,05—0,15 г. Холинолитическое (спазмолитическое) средство.

Extractum Glycyrrhizae spissum — солодковый экстракт. Приготавливается из неочищенных корней и корневищ солодки (*Glycyrrhiza glabra*, *G. uralensis*) бисмацерацией 0,25% водным раствором аммиака. Первый раз настаивают с пятикратным количеством такого раствора в течение 48 ч, второй раз — с трехкратным количеством в течение 24 ч. Аммиак необходим для перевода имеющейся в корне свободной глицирризиновой кислоты (плохо растворимой в воде) в легкорастворимую аммонийную соль¹. Полученная вытяжка осветляется кипячением в течение 3 ч с последующим добавлением 5% бентонита.

В условиях специализированных солодковых заводов вытяжка получается при помощи батареи диффузоров, работающих по принципу противотока. Извлечение проводится горячей водой, в связи с чем каждому диффузору придается нагреватель и экстрагент при перекачке из одного диффузора в другой предварительно подогревается.

И. А. Муравьев и Ю. Г. Пшук (1975) разработали способ производства экстракта солодкового корня без предварительного его измельчения. Куски корней и корневищ солодки замачивают в 1% водном растворе аммиака так, чтобы под сырьем был слой экстрагента толщиной 15—20 мм и оставляют набухать на 2 сут. Набухший корень подвергают пятикратному вальцеванию через металлические вальцы с последовательно уменьшающимся расстоянием между валками (15, 8,4, 1,5 и 0,5 мм). В отжатый сок, масса которого всего на 20—25% больше массы исходного сырья, переходит до 80% экстрактивных веществ, содержащихся в исходном сырье. Такую высокую концентрацию извлеченных веществ трудно получить другими известными способами экстракции. Естественно, процесс сгущения полученного извлечения можно провести с меньшими энергетическими затратами и за более короткий срок. Часть экстрактивных веществ (до 10%) переходит в экстрагент, оставшийся непоглощенным. Эта часть экстрагента, а также промывка шрота используются для замачивания новой партии сырья.

Свертывание белковых и слизистых веществ проводится острым паром барботированием. Содержание чистой глицирризиновой кислоты должно быть не менее 14%. Используется в качестве исходного сырья для производства препарата глицирама².

Входит в состав некоторых галеновых препаратов; классический пилульный экстракт и *corrigen*s в микстурах.

Extractum Polygoniris hydropiper spissum — экстракт водяного перца. Приготавливается из травы водяного перца (*Polygonum hydropiperis*) на 70% спирту перколяцией или любым методом реперколяции. Влажность не более 30%. Входит в состав свечей «Анестезол» (см. с. 549).

Extractum Taraxaci spissum — экстракт одуванчика. Приготавливается из корней одуванчика (*Taraxacum officinale*) бисмацерацией с помощью хлороформной воды. Первое настаивание проводят в течение 48 ч, второе — 24 ч. Осветляют 3—5% каолина, который добавляется в виде кашицы. Применяется как *constituens* в пилюлях.

Extractum Menyanthidis spissum — экстракт трифоли. Приготавливается из листьев трилистника водяного (*Menyanthes trifoliata*). Основной гликозид — мениантин — в холодной воде склонен к гидролизу. Поэтому с целью инактивации ферментов экстрагирование проводят кипящей водой в течение 6 ч (первая дигестия) и 3 ч (вторая дигестия).

¹ Экстракция глицирризиновой кислоты более полно достигается применением в качестве экстрагента 1% водного раствора аммиака.

² Глицирам — моноаммонийная соль глицирризиновой кислоты, обладает противовоспалительными свойствами и оказывает активирующее влияние на надпочечники. Применяется при бронхиальной астме, аллергических дерматитах, экземе и других заболеваниях, при которых показаны препараты коры надпочечников.

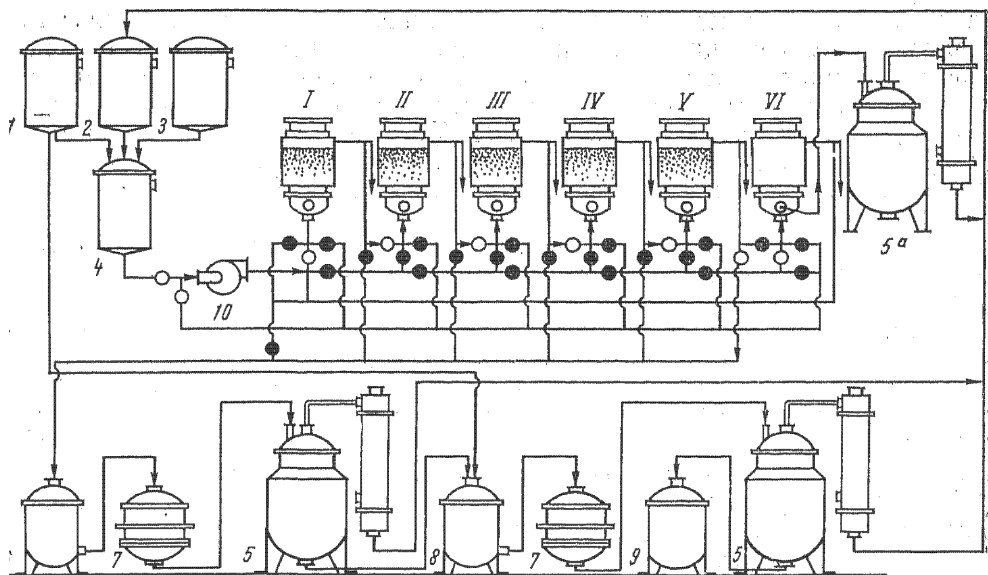


Рис. 100. Схема полученных густых экстрактов.

1 — мерник для спирта; 2 — мерник для отгона; 3 — мерник для воды; 4 — смеситель; 5 — вакуум-аппарат; 5а — перегонный аппарат; 6 — сборник; 7 — фильтр; 8 — отстойник; 9 — сборник готового продукта; 10 — насос; I—VI — перколяторы.

Осветляют 2% каолина при кипячении в течение 30 мин. Применяется как предыдущий экстракт. Из 100 частей травы получается не менее 25 частей экстракта.

Extractum Absinthii spissum — экстракт полыни. Приготавливается из травы полыни (*Artemisia absinthium*) перколяционным путем. Экстрагент — хлороформная вода. Вытяжка сгущается до количества, равного массе исходного сырья, и очищается равным количеством спирта. Предел ощущения горечи 1:5000. Применяется как горечь, а так же как *constituens* в пилюлях.

Extractum Valerianae spissum — экстракт валерианы. Приготавливается из корневищ и корней валерианы (*Valeriana officinalis*) на 40% спирту перколяционным путем. Успокаивающее средство и как *constituens* в пилюлях. Полученный И. А. Муравьевым и Ю. И. Сметаниным с помощью сжиженного углекислого газа экстракт представляет собой маслянистую жидкость темно-зеленого цвета с характерным, весьма сильным запахом валерианы. Экстракт почти целиком растворяется во всех органических растворителях. С водой не смешивается ни в каких отношениях. Действие водных эмульсий экстракта в 1½ раза сильнее по сравнению с настоем, приготовленной из того же сырья обычным методом. Таким образом, СО₂-экстракт валерианового корня может служить исходным продуктом для приготовления самых разнообразных препаратов валерианы.

Extractum Urticae spissum — экстракт крапивы. Приготавливается из листьев крапивы двудомной (*Urtica dioica*) на 70% спирту перколяционным или любым реперколяционным способом. Влажность экстракта не более 30%. Используется для изготовления аллохола.

Extractum Filicis maris aethereum — экстракт мужского папоротника. Приготавливается из крупного порошка корневища мужского папоротника (*Dryopteris filix mas*). По данным Л. С. Майофиса, в качестве экстрагента вполне пригодны дихлорэтан и четыреххлористый углерод, которые в отличие от этилового эфира не огнеопасны. Экстракт стан-

дартизируется на содержание 25—28% филицина. Экстракт с большим содержанием филицина разбавляют подсолнечным или чистым парафиновым маслом, а также экстрактом, содержащим меньшее количество филицина. Применяется для изгнания ленточных глистов. Список А; высшая разовая доза 8 кг. Побуревший экстракт непригоден к применению. Перед отпуском экстракт должен быть обязательно перемешан, так как нижние слои склонны к обогащению филицином.

Extractum Fungi betulini — экстракт березового гриба. Приготавливается реперколяционным путем из измельченного березового гриба — наростов (*Inonotus obliquus*), образуемых на березах фитогенным паразитом. После сгущения водной вытяжки в вакууме к ней добавляют соли кобальта и 10% спирта в качестве консерванта. Густоватая темно-коричневая масса горьковатого вкуса. Влажность не более 59%; экстрактивных веществ 30—32%; веществ, нерастворимых в воде, не более 5%, кобальта хлористоводородного 1% или кобальта сернокислого 1,15%. Применяется при злокачественных опухолях всех локализаций, особенно при раке желудка, легких и других органов, богато снабженных кровеносными сосудами. Специфического канцеролитического действия не оказывает.

СУХИЕ ЭКСТРАКТЫ. На рис. 101 показана типовая схема производства сухих экстрактов. Вытяжка получается методом быстротекучей реперколяции. В работе находятся (в позиции, изображенной на схеме) перколяторы I—V. Перколятор VI в разгрузке. Перколяторы имеют паровые рубашки, позволяющие производить отгонку экстрагента непосредственно из перколятора, не прибегая к перегрузке сырья. Сгущенная вытяжка высушивается в вакуум-вальцевой сушилке.

Среди сухих экстрактов имеются препараты (крушины, ревеня, сабура, солодкового корня, марены, бессмертника), которые получают без добавления к ним каких-либо наполнителей. Будучи приготовлены из лекарственного сырья стандартного качества, они (при влажности не более 5%) всегда содержат и должное количество действующих веществ. Такие экстракты можно было бы назвать экстрактами с нелимитированным верхним пределом действующих веществ.

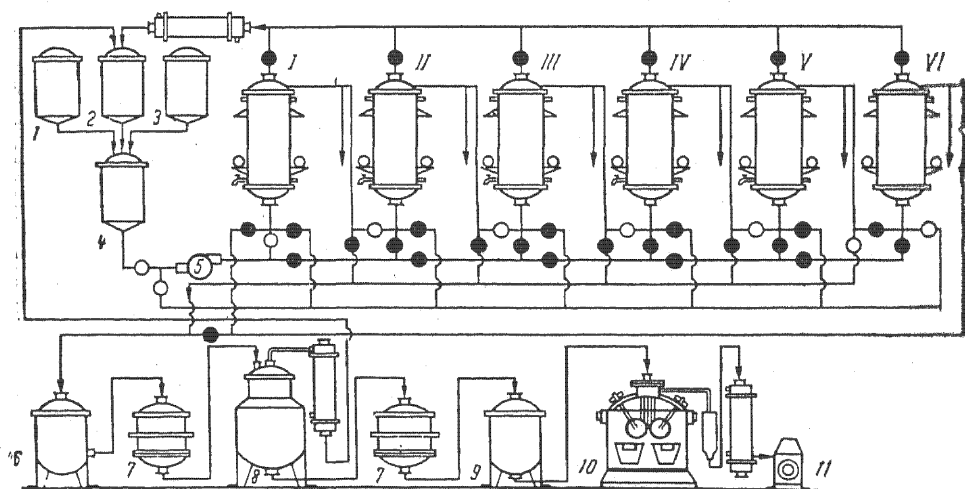


Рис. 101. Схема получения сухих экстрактов.

1 — мерник для спирта; 2 — мерник для отгона; 3 — мерник для спирта; 4 — смеситель; 5 — насос; 6, 9 — сборник; 7 — фильтры; 8 — вакуум-перегонный аппарат; 10 — вакуум-вальцовая сушилка; 11 — микровоздушный насос; I—VI — перколяторы.

Остальные фармакопейные сухие экстракты — красавки, опия, чилибухи, рвотного корня содержат наполнители (молочный сахар, глюкоза и др.). Последние добавляются для того, чтобы содержание в экстракте действующих веществ находилось в строго определенных пределах. Если же этого не делать, экстракты всегда будут получаться с большим количеством действующих веществ, что повлечет за собой нарушение высших разовых и суточных доз, установленных фармакопеей. Объясняется это тем, что ГФХ и ГОСТ лимитируют в сырье только минимальное содержание действующих веществ и в производство листья белладонны, например, могут поступать как с 0,3% (минимальное количество по ГФХ), так и с большим содержанием действующих веществ. Сухие экстракты с наполнителями можно было бы назвать экстрактами с лимитированным содержанием действующих веществ. Нетрудно заметить, что к первой подгруппе относятся экстракты с несилюющими веществами, а ко второй — с высокоактивными в биологическом отношении веществами.

Extractum Belladonnae siccum — экстракт красавки сухой. Вначале готовят вытяжку, как при получении густого экстракта. После фильтрования вытяжку взвешивают и, кроме того, в ней определяют плотный остаток (экстрактивные вещества) и количество алкалоидов. После сгущения вытяжки в вакуум-аппарате до консистенции густого экстракта к нему на основании полученных результатов количественного содержания плотного остатка и алкалоидов добавляют столько декстрина картофельного (высший сорт), чтобы содержание алкалоидов в сухом экстракте составляло 0,7—0,8%. Смешение производят до образования равномерной тестообразной массы, которую переносят в вакуум-сушилку, где доводят ее до сухого состояния. Высушенный экстракт перемалывают, просеивают через тонкое сито и подвергают вторичному определению алкалоидов, после чего в случае надобности смешиванием с наполнителем доводят его до нормы. Содержание алкалоидов в пересчете на гиосциамин 0,7—0,8%. Список Б. Сухой экстракт красавки применяют в двойном количестве по отношению к густому экстракту. На этикетке должно быть указано «Экстракт красавки сухой 1:2».

Extractum Opii siccum — экстракт опия. Опий в кусках или брикетах подвергают тройному настаиванию, каждый раз по 2 ч, в воде, нагретой до 65°C. В первый и второй раз на 100 частей опия берут по 450 частей, в третий — 400 частей воды. Извлечения и осадок соединяют и настаивают еще в течение 3 сут, затем на нутч-филтре отделяют осадок, фильтрат сгущают в вакуум-аппарате при температуре 50—25°C до состояния густого экстракта и высушивают в вакуум-сушилке при такой же температуре. Стандартизируют по содержанию морфина, которого должно быть 19,6—20,4%. Список А. Анальгезирующее (наркотическое) средство.

Extractum Strychni siccum — экстракт чилибухи. Изготавливается из семян чилибухи (*Strychnos Nux vomica*). Приготовленное с помощью перколяции, по общей схеме, на 70% спирту извлечение фильтруют, спирт отгоняют и жидкость упаривают в вакуум-аппарате до 20 частей остатка. К остатку добавляют 15 частей воды, 20 частей петролейного эфира и взбалтывают в течение 1 ч, затем оставляют на 12 ч, после чего петролейный эфир сливают. Эту операцию обезжиривания проводят дважды. В пробе экстракта определяют сухой остаток и содержание алкалоидов и к экстракту добавляют разбавитель в количестве, необходимом для получения сухого экстракта, с содержанием алкалоидов 16%. Смесь высушивают окончательно в вакуум-сушилке. Список Б. Применяется как тонизирующее средство при общем упадке нервной и мышечной деятельности. Из экстракта изготавливается настойка.

Extractum Frangulae siccum — экстракт крушины. Приготавливается перколяцией на 70% спирту из коры ольховидной крушины (*Frangula alnus*). Жидкое извлечение, содержащее 15—20% плотного остатка, сгущают в вакуум-аппарате до состояния густого экстракта при разрежении не ниже 600 мм рт. ст., а затем переносят в вакуум-сушилку, где при тех же условиях высушивают досуха, после чего куски превращают в порошок. Содержание производных антрацена не менее 6%. Слабительное средство.

Extractum Rhei siccum — экстракт ревеня. Приготавливается перколяцией на 30% спирту из корневищ и корней ревеня (*Rheum palmatum* var. *tanguticum*). Из полученного извлечения отгоняют спирт, а водный остаток сгущают в вакуум-аппарате при разрежении 650—700 мм рт. ст. до состояния густого экстракта, после чего досушивают в вакуум-сушилке. Сухой экстракт превращают в порошок. Содержание производных антрацена не менее 3%. Слабительное средство. Приготавливается сироп.

Extractum Glycyrrhizae siccum — экстракт солодкового корня. Изготавливают из густого экстракта высушиванием в вакуум-сушильном шкафу при температуре 50—60°C, после чего сухую массу превращают в порошок. Содержание чистой глицирризиновой кислоты не менее 17%. Применяется так же, как и густой экстракт. Приготавливаются сироп и лакричный эликсир.

Extractum Helichrysi siccum — экстракт бессмертника. Жидкий экстракт из цветков бессмертника (*Helichrysum aeneum*) концентрируют до густоты сиропа, смешивают с молочным сахаром, окисью магния и высушивают в вакуум-сушилке. На 50 г жидкого экстракта берут 33 г молочного сахара и 17 г окиси магния. Получается крупный порошок буровато-желтого цвета. Количественно определяют только окись магния.

Применяют при холециститах и гепатитах.

Экстракты-концентраты

Под концентратами понимается особая группа экстрактов, основное назначение которых заключается в том, чтобы служить исходными материалами для приготовления аптечных извлечений (настои и отвары). Благодаря им трудоемкие операции, занимающие с остыванием и процеживанием до 2 ч, превращаются в быстроисполняемые, сводящиеся к простому растворению или смешению соответствующего количества концентратов с водой.

При приготовлении экстрактов-концентратов в качестве экстрагента применяются водные растворы спирта низких концентраций (20—30%), что объясняется стремлением приблизить эти извлечения по составу экстрагируемых веществ к аптечным водным извлечениям.

Жидкие концентраты (*Extracta fluida standartisata 1:2*)

Жидкие концентраты представляют собой спиртоводные вытяжки, отличающиеся от типичных жидких экстрактов тем, что они приготавливаются в концентрации 1:2. Это означает, что 2 частям вытяжки соответствует 1 часть исходного лекарственного растительного сырья. На этом основании при приготовлении из жидких концентратов настоев или отваров вместо прописанного по рецепту количества лекарственного сырья берут двойное (по объему) количество концентрата, которое разбавляют соответствующим количеством воды.

Жидкие концентраты получают реперколяционным путем, причем

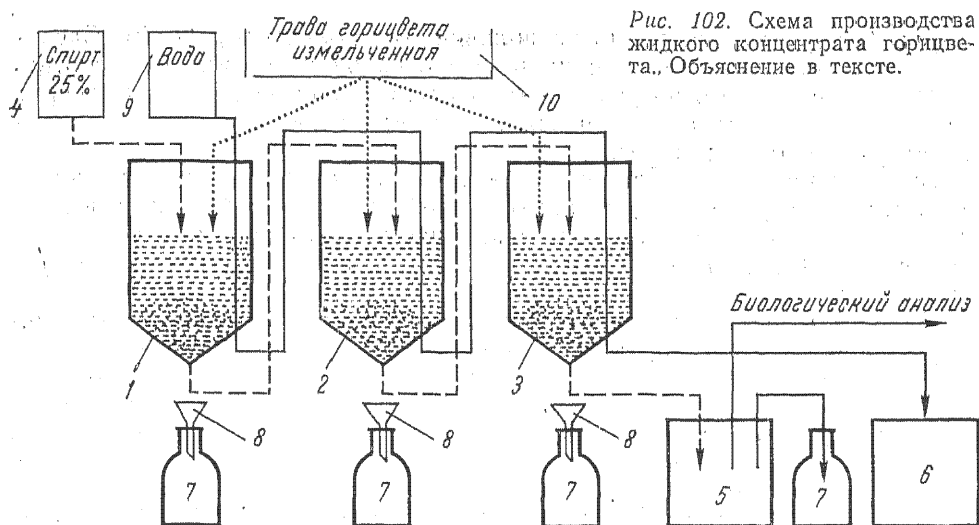


Рис. 102. Схема производства жидкого концентрата горюцвета. Объяснение в тексте.

распространена модификация, рассчитанная на масштабы небольшого галенового производства. Разберем ее на примере жидкого концентрата горюцвета 1 : 2 *Extractum Adonidis fluidum standartisatum* 1 : 2 (рис. 102). Измельченное сырье в количестве 50 кг плотно укладывают поровну в 3 перколятора и сверху сырья кладут сетку с грузом. Перколяторы коммуницированы между собой резиновыми шлангами. В мерник 4, установленный выше батарей на 1,5 м, наливают 200 л 25% спирта. Вначале заливают сырье в перколяторе 1 до зеркала и настаивают в течение 2 ч. По истечении этого срока вытяжку из перколятора 1 переводят в перколятор 2. Через 2 ч вытяжку из перколятора 2 переводят в перколятор 3. Перколятор 2 заполняют промежуточным сливом из перколятора 1, в который все время поступает свежий экстрагент. На 2-й день из перколятора 3 получают первый слив готового концентрата, масса которого должна быть равна двукратному количеству травы горюцвета, находящейся в перколяторе 3.

Жидкость из перколятора 1 сливают полностью и перколятор отключают от батарей. Слитая жидкость переводится в перколятор 2, из которого вытяжка перед этим была перелита в перколятор 3. После настаивания в течение 2 ч из перколятора 3 сливают вторую порцию концентрата.

Вытяжку из перколятора 2 сливают полностью и переводят в перколятор 3. Заливают третью порцию концентрата. Все три порции сливают в один отстойник 5 и оставляют отстаиваться в течение суток.

После биологического анализа (23—27 ЛЕД в 1 мл) хорошо отстоявшуюся вытяжку фильтруют через тройной слой марли, натянутой на воронку, в стеклянные баллоны 7. Промывная вода (до 60 л), пропущенная последовательно через все перколяторы, собирается в отстойнике 6. После определения содержания спирта этот полезный отход используют для другой загрузки. Помимо концентрата горюцвета, промышленностью выпускается жидкий концентрат валерианы (*Extractum Valerianae fluidum standartisatum* 1 : 2) на 40% спирте.

Сухие концентраты (*Extracta sicca standartisata* 1 : 1 и 1 : 2)

Сухие концентраты представляют собой спиртоводные извлечения, отличающиеся от обычных сухих экстрактов тем, что содержание в них действующих веществ равно содержанию в исходном лекарственном

сырье (1 : 1) или оно равно их половинному количеству (1 : 2). Следовательно при приготовлении настоев и отваров из сухих концентратов вместо прописанного по рецепту количества лекарственного сырья берут одинаковое (по массе) количество концентрата и растворяют в соответствующем объеме воды.

Сухие концентраты или, иначе, «концентрированные сухие настои и отвары» в зарубежной фармацевтической литературе больше известны под названием абстрактов. Одна часть абстракта может отвечать одной (1 : 1) или $\frac{1}{2}$ (1 : 2) части исходного лекарственного растительного сырья.

Сухие концентраты получают аналогично сухим экстрактам. Экстрагирование сырья проводится обычно по методу быстroteкущей реперколяции (в случае алтейного корня — мацерацией), а сушка — в вакуум-вальцовых сушилках. Наполнители (декстрин, молочный сахар или их смеси) вводятся во время размола высушенного продукта. По Государственному реестру промышленностью выпускаются следующие сухие концентраты.

Extractum Thermopsisidis siccum standartisatum 1 : 1. Сухой концентрат термопсиса 1 : 1. Приготавливается на 25% спирту из травы термопсиса. Алкалоидов 1%. Применяется в качестве отхаркивающего средства.

Extractum Adonidis siccum standartisatum 1 : 1. Сухой концентрат горьцвета 1 : 1. Спирта 20%. 46—54 ЛЕД в 1 г. Кардиотоническое средство.

Extractum Digitalis siccum standartisatum 1 : 1. Сухой концентрат наперстянки 1 : 1. Спирта 20%. 44—56 ЛЕД в 1 г. Кардиотоническое средство.

Extractum Convallariae siccum standartisatum 1 : 2. Сухой концентрат ландыша 1 : 2. Спирта 20%. 53—67 ЛЕД в 1 г. Кардиотоническое средство.

Extractum Althaeae siccum standartisatum 1 : 1. Сухой концентрат алтейного корня 1 : 1. Мацерируют 10-кратным количеством 25% спирта в течение 10 ч при комнатной температуре и частом перемешивании. На ложное дно мацератора кладут фильтрующую ткань. Вытяжку отсасывают в отстойник, после отстаивания через фильтр-грибок засасывают в вакуум-аппарат и упаривают при температуре 50—60°C до консистенции густоватого экстракта (воды около 50%), который в смеси-теле смешивают в вакуум-сушилке. Сухую массу доводят до содержания 24—28% слизистых веществ.

Полиэкстракты

Полиэкстракты (полифракционные экстракты) были впервые предложены Г. Я. Коганом. В основе их производства лежит представление, что обычно галеновые препараты не могут содержать все биологически активные вещества лекарственного растения, поскольку один экстрагент не может извлечь вещество любой природы. Если же данное растительное сырье последовательно будет обрабатываться разными экстрагентами, то из каждого полученного извлечения (фракция) будут получаться после удаления экстрагента сухие вещества, которые после химической, фармакологической и клинической проверки можно соединить и получить препарат, содержащий комплекс веществ, возможно более близкий к имевшемуся в растении. Соединяя фракции сухих веществ, можно, разумеется, отказаться от тех или иных фракций. Далее, можно искусственно увеличивать в смеси количество наиболее активных фракций, создавая тем самым более эффективные лечебные препараты.

В основе полиэкстрактов лежит также мысль о том, что балластных

веществ по существу нет. Имеются только комплексы сопровождающих веществ разного качественного и количественного состава, изучив которые можно создавать галеновые препараты с удлинённым действием — дюрантные галеновые препараты. Вообще дюрантность свойственна галеновым препаратам, но в полиэкстрактах это свойство может быть усилено.

Общие методы испытания

Основным признаком доброкачественности экстрактов является требуемое по ГФХ или по ФС (ВФС) содержание действующих веществ, определяемых химическими методами (за исключением жидкого экстракта боярышника, качество которого контролируется биологически).

Качество некоторых жидких экстрактов устанавливается пока еще по сумме экстрактивных веществ. Они определяются по величине сухого остатка после выпаривания 5 мл экстракта и высушивания в течение 3 ч при 100–105 °С.

В жидких экстрактах всегда определяется содержание спирта.

В густых и сухих экстрактах устанавливают содержание влаги (навеска около 1 г, высушивание до постоянной массы).

Все экстракты обязательно испытываются на тяжелые металлы. В отличие от настоек исходят из 1 мл (жидкие экстракты) или 1 г препарата (густые и сухие экстракты). Тяжелых металлов должно быть не более 0,01 %.

Хранение экстрактов

При хранении экстрактов необходимо следить, чтобы в жидких экстрактах не образовывались осадки, густые экстракты не подсыхали, а сухие экстракты не отсыревали. Этого можно достичь хорошей, а для сухих экстрактов герметической укупоркой сосудов. Гигроскопические сухие экстракты упаковывают в мелкоемные широкогорлые банки емкостью не более 100 г.

Осадки, выпадающие в жидких экстрактах с течением времени, отфильтровывают и, если экстракты после проверки качества оказались соответствующими установленным требованиям, их считают годными к употреблению.

ГЛАВА 17

МЕДИЦИНСКИЕ МАСЛА

Медицинскими маслами (*Olea medicata*) называются масляные экстракты действующих веществ лекарственных растений. Медицинские масла довольно широко встречались в номенклатуре галеновых препаратов прошлых столетий. Их получали из алкалоидоносных (белена, красавка, дурман, болиголов), эфиромасличных (полынь, ромашка аптечная, донник, тополевы почки) и некоторых других растений (арника, грецкий орех, зверобой) путем настаивания мелко измельченного сырья на оливковом или кунжутном масле, нагретом до 60—70 °С. Предварительно сырье замачивали спиртом или смесью спирта и раствора аммиака. Получаемые таким путем вытяжки представляют собой типичные экстракты с той лишь разницей, что для извлечения комплекса действующих веществ в этом случае применяется растительное масло.

Масляный экстракт белены (*Extractum Hyoscyami oleosum*), беленое масло (*Oleum Hyoscyami*). Экстракт готовится из листьев белены (*Hyoscyamus niger* L.), содержащих не менее 0,05 % алкалои-

дов. В качестве экстрагента применяют подсолнечное масло. На 100 частей листьев белены берут 1000 частей масла. В чугунный эмалированный бак помещают крупно измельченные листья белены, которые смачивают смесью, состоящей из 75 частей 95% спирта и 3 частей 10% раствора аммиака. Массу перемешивают и оставляют в баке, плотно закрытом крышкой, на 12 ч при комнатной температуре. Это необходимо для того, чтобы гиосциамин и другие тропановые алкалоиды, содержащиеся в белене в форме солей, почти нерастворимые в жирных маслах, перешли в свободные основания, хорошо растворимые в жирных маслах. После мацерации сырье переносят в чугунный эмалированный варочный котел с паровым обогревом без крышки, заливают подсолнечным маслом и затем добавляют 50 частей безводного сульфата натрия. Температуру смеси поднимают до 50—60 °С и при этой температуре, не приостанавливая перемешивание, смесь нагревают до полного улетучивания спирта и аммиака. При таком экстрагировании алкалоиды-основания из спиртовой среды полностью переходят в горячее масло. Перегрев масла, а также чрезмерно долгое нагревание влекут за собой потерю алкалоидов. При полном удалении спирта и воды растираемые листья хрустят между пальцами. Безводный натрия сульфат способствует более быстрому обезвоживанию масляной вытяжки, которая при этом становится прозрачной. После охлаждения масляный экстракт сливают в отстойник, процеживая его через марлевую колатурку, а остаток выжимают под прессом (ручным или, лучше, гидравлическим). Отжатую вытяжку сливают в тот же отстойник. После отстаивания в течение 48 ч экстракт фильтруют через двойной слой марли в стеклянные баллоны.

В принятой технологии слабым местом является длительное нагревание смеси в варочном котле (12 ч). С целью максимального извлечения алкалоидов и их сохранения в неизменном состоянии Дитерих еще в 1887 г. предложил порошок листьев белены в перколяторе смачивать смесью, состоящей из эфира, спирта и раствора аммиака, и после 1 ч настаивания перколировать сырье эфиром. Перколят далее смешивался с маслом, после чего эфир отгонялся, а алкалоиды, таким образом, с минимальными потерями переходили в масло. На основе этого принципа на Ленинградском химико-фармацевтическом заводе № 1 разработан более совершенный способ приготовления масляного экстракта белены. Измельченные листья белены экстрагируют в батарее перколяторов 70% спиртом, содержащим 1% официального раствора аммиака. Полученное извлечение фильтруют, смешивают с равным количеством подсолнечного масла и в вакуум-аппарате сначала отгоняют основную массу спирта (при нормальном давлении), а затем при разрежении 600—650 мм рт. ст. — остатки спирта и воды. Полученный масляный концентрат разбавляют в баке подсолнечным маслом до фармакопейной концентрации. Экстракту дают отстояться в течение 4—5 сут, после чего верхний прозрачный слой сливают, а нижний, более мутный, фильтруют через нутч-фильтр. Отогнанный спирт, содержащий немного аммиака, а также спирт, отогнанный из истощенных листьев, после укрепления используют для получения новой партии беленного масла.

Беленное масло применяется обычно в форме линиментов как болеутоляющее средство при невралгических и ревматических болях.

Масляный экстракт дурмана (*Extractum Stramonii oleosum*), дурманное масло (*Oleum Stramonii*). Поскольку этот препарат предложен взамен беленного масла, то и пропись его построена аналогично прописи последнего. Учитывая, что содержание алкалоидов в листьях дурмана (*Datura Stramonium*), выше, чем в белене, в 5 раз и больше, количество исходного сырья в прописи на дурманное масло в связи с этим уменьшено в 5 раз. Соответственно снижено количество спирта

и раствора аммиака. Технология производства масляного экстракта дурмана такая же, как и экстракта белены.

Масляный экстракт зверобоя (*Extractum Hyperici oleosum*), зверобойное масло (*Oleum Hyperici*). Масляный экстракт травы зверобоя (*Hypericum perforatum*) предложен А. Б. Селиским для лечения трофических язв голени. Экстракт получают путем смешения измельченной травы зверобоя с десятикратным количеством растительного или минерального масла и нагревания в течение 3 ч на кипящей водяной бане. После этого масло сливают и траву отжимают под прессом. Полученную масляную вытяжку фильтруют и используют для приготовления мазей на разных основах. Лечебный эффект зверобойного масла связан, по-видимому, с фитонцидным действием содержащихся в растении производных диантрона, гиперическогоина и псевдогиперическогоина, а также флавоноидов, эфирного масла и смолистых веществ. Зверобойное масло значилось в дореволюционных мануалах (отечественных и зарубежных), но оно тогда готовилось на кунжутном масле в соотношении 4 : 24, причем траву предварительно в течение 12 ч настаивали с 3 частями спирта, который затем при нагревании масла полностью улетучивался. Применялось для перевязки ран и втираний при ревматизме.

Масло шиповника и масло облепихи, рассмотренные в числе препаратов витаминов, в технологическом отношении должны быть отнесены также к медицинским маслам (масла-экстракты).

ГЛАВА 18

ПРЕПАРАТЫ ИЗ СВЕЖИХ РАСТЕНИЙ И СПЕЦИАЛЬНО ПОДГОТОВЛЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

В этой главе будут рассмотрены препараты, получаемые из свежих растений, а также препараты фитонцидов, витаминов и биогенных стимуляторов, производство которых имеет свои специфические особенности.

Препараты из свежих растений

Галеновые и новогаленовые препараты обычно готовят из частей высушенных лекарственных растений. Однако высушенные лекарственные растения по содержанию и качественному составу биологически активных веществ не равноценны свежесобранному. Очевидно, что как бы хорошо ни протекала сушка как процесс консервирования растений, при ней всегда происходит если не количественное, то во всяком случае некоторое качественное изменение в составе действующих веществ.

В основе приготовления галеновых препаратов из свежих растений лежит стремление получить препараты, содержащие весь комплекс биологически активных веществ, входящих в состав растений, в наиболее естественном их состоянии.

Современные препараты из свежих растений можно отнести к двум группам: 1) соки и 2) извлечения.

Соки свежих растений могут быть натуральными и сгущенными. Извлечения из свежих растений могут быть типа как настоек, так и экстрактов разной концентрации.

Препараты свежих растений содержат различные группы биологически активных веществ.

и раствора аммиака. Технология производства масляного экстракта дурмана такая же, как и экстракта белены.

Масляный экстракт зверобоя (*Extractum Hyperici oleosum*), зверобойное масло (*Oleum Hyperici*). Масляный экстракт травы зверобоя (*Hypericum perforatum*) предложен А. Б. Селиским для лечения трофических язв голени. Экстракт получают путем смешения измельченной травы зверобоя с десятикратным количеством растительного или минерального масла и нагревания в течение 3 ч на кипящей водяной бане. После этого масло сливают и траву отжимают под прессом. Полученную масляную вытяжку фильтруют и используют для приготовления мазей на разных основах. Лечебный эффект зверобойного масла связан, по-видимому, с фитонцидным действием содержащихся в растении производных диантрона, гиперическогоина и псевдогиперическогоина, а также флавоноидов, эфирного масла и смолистых веществ. Зверобойное масло значилось в дореволюционных мануалах (отечественных и зарубежных), но оно тогда готовилось на кунжутном масле в соотношении 4 : 24, причем траву предварительно в течение 12 ч настаивали с 3 частями спирта, который затем при нагревании масла полностью улетучивался. Применялось для перевязки ран и втираний при ревматизме.

Масло шиповника и масло облепихи, рассмотренные в числе препаратов витаминов, в технологическом отношении должны быть отнесены также к медицинским маслам (масла-экстракты).

ГЛАВА 18

ПРЕПАРАТЫ ИЗ СВЕЖИХ РАСТЕНИЙ И СПЕЦИАЛЬНО ПОДГОТОВЛЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

В этой главе будут рассмотрены препараты, получаемые из свежих растений, а также препараты фитонцидов, витаминов и биогенных стимуляторов, производство которых имеет свои специфические особенности.

Препараты из свежих растений

Галеновые и новогаленовые препараты обычно готовят из частей высушенных лекарственных растений. Однако высушенные лекарственные растения по содержанию и качественному составу биологически активных веществ не равноценны свежесобранному. Очевидно, что как бы хорошо ни протекала сушка как процесс консервирования растений, при ней всегда происходит если не количественное, то во всяком случае некоторое качественное изменение в составе действующих веществ.

В основе приготовления галеновых препаратов из свежих растений лежит стремление получить препараты, содержащие весь комплекс биологически активных веществ, входящих в состав растений, в наиболее естественном их состоянии.

Современные препараты из свежих растений можно отнести к двум группам: 1) соки и 2) извлечения.

Соки свежих растений могут быть натуральными и сгущенными. Извлечения из свежих растений могут быть типа как настоек, так и экстрактов разной концентрации.

Препараты свежих растений содержат различные группы биологически активных веществ.

НЕСГУЩЕННЫЕ СОКИ. Институтом фармакохимии АН Грузинской ССР получены соки из ряда растений, в том числе ландыша, наперстянки (пурпуровой, ржавой), красавки, дурмана, валеряны, хвоща полевого, крапивы, чистотела, водяного перца, мать-и-мачехи, чемерицы и др. Некоторые из этих соков как наиболее изученные уже утверждены в качестве лечебных препаратов. Институт разработал методику получения соков, которую можно считать типовой.

Растительный свежий материал пропускают через вальцы; при этом сначала производят раздавливание материала, а затем его вновь пропускают через те же вальцы с целью получения мезги. Растертую массу небольшими порциями заворачивают в плотные салфетки, помещают между пластинками из нержавеющей стали и 5—6 таких салфеток, положенных друг на друга, подвергают прессованию с целью получения сока. Количество полученного сока зависит от характера взятого сырья. К каждому 85 частям выжатого сока прибавляют по массе 15 частей 95% спирта, в котором предварительно растворяют хлорэтон в количестве 0,3% от общей массы жидкости, и с целью быстрого нагревания смесь ставят в воду, предварительно нагретую до 85—88 °С. После того как температура сока достигнет 77—78 °С, нагревание продолжают в течение 30 мин; затем для быстрого охлаждения нагретую жидкость ставят в проточную воду. Целью быстрого нагревания и быстрого охлаждения является инактивация ферментов и свертывание белковых веществ. Денатурированию последних способствует добавление спирта. Выпавший хлопьевидный или аморфный осадок отделяют центрифугированием. Получается сок чистый, прозрачный, сохраняемый (по опытам института) без внешне замечаемых изменений (консервант хлорэтон и отчасти спирт).

Сок подорожника (*Succus Plantaginis*). Предложен ВИЛР (1959). Это смесь равных объемов сока свежих листьев подорожника большого *Plantago major* L. и свежей надземной части подорожника блошного *Plantago psyllium* L. В листьях подорожника большого содержатся гликозид аукубин, витамин К, незначительное количество алкалоидов, аскорбиновая кислота, каротин, горькие и дубильные вещества. В траве подорожника блошного также установлено наличие гликозида аукубина.

Сок подорожника большого получают путем измельчения свежих растений и последующего прессования. Сок стабилизируют этиловым спиртом (20%), оставляют в течение 7 дней и отфильтровывают от выпавших балластных и белковых веществ. Стабилизируют 0,15% метабисульфитом натрия. Затем повторно отстаивают и отфильтровывают. Ввиду недостаточности отдачи сока из надземной части подорожника блошного препарат получают мацерированием спиртом и затем дополнительно извлекают жом водой. Полученный сок также стабилизируют хлорэтоном. Оба стабилизированных сока подорожников затем смешивают в равных соотношениях, смесь отстаивают и фильтруют. Это прозрачная жидкость бурого цвета, кисловато-солончатого вкуса с ощущением жгучести. Запах слабый, своеобразный, ароматный. Плотность должна быть не более 0,980, а сухой остаток — не менее 5%. Применяется при ацидных гастритах и хронических колитах.

Сок из свежих плодов восточной хурмы — сукдиосакил (*Succus Diospyrus kaki — Sucdioskakilum*). Предложен Р. К. Алиевым и др. Сукдиосакил нормализует вегетативные синдромы и основной обмен у больных, страдающих легкой и средней степенью тиреотоксикоза.

Сок из свежих плодов фейхоа — сукфейсел (*Succus Feijoa sellowiana — Sufejselum*). Предложен в 1964 г. Р. К. Алиевым и сотр. Рекомендуются для лечения легкой и средней форм тиреотоксикоза.

Сок алоэ (*Succus Aloës*). Приготавливается по общей схеме из отходов листьев алоэ древовидного, остающихся после производства экстракта, содержащего биогенные стимуляторы. Препарат консервирован хлор-

этоном. Применяется наружно при лечении гнойных ран, ожогов и воспалительных заболеваний кожи, внутрь (по 1 чайной или десертной ложке 2—3 раза в день) при хронических запорах и гастритах. Из сока готовят также линимент и сироп.

Сок каланхоэ (*Succus Kalanchoë*). Получают по общей схеме из свежих листьев и зеленой части стебля растения *каланхоэ перистого* из семейства толстянковых. Препарат представляет собой жидкость желтого цвета с оранжевым оттенком, ароматическим запахом. Сок может быть прозрачным или слегка опалесцирующим с мелкой взвесью, легко разбивающейся при встряхивании. Препарат содержит полисахаридные соединения, катехины, дубильные вещества, аскорбиновую кислоту и микроэлементы (алюминий, железо, кремний, медь, марганец, магний).

СГУЩЕННЫЕ СОКИ. Экстракт клюквы (*Extracti Oxycocci*). Получают сгущением перебродившего сока ягод клюквы (*Oxycoccus palustris*). Брожение необходимо для удаления пектиновых веществ, которыми клюква очень богата. Сгущение осветленной вытяжки проводится до консистенции густоватого экстракта в вакуум-аппаратах, внутри высеребренных, при разрежении 0,06—0,065 г/л. Сок содержит до 10% сухих веществ, 3,6% сахаров и 3,25% лимонной кислоты. Ягоды клюквы богаты витамином Р (цитрин), содержание которого может достигать до 0,1 г/л, содержание аскорбиновой кислоты невелико — до 0,005 г/л. Экстракт представляет собой густоватую, в тонких слоях прозрачную жидкость темно-красного цвета, со слабым своеобразным запахом, очень кислого и несколько вяжущего вкуса. Сухой остаток 56—64%. Общее содержание кислот в пересчете на лимонную кислоту не менее 22,5% и не более 27,5%. Относительная плотность 1,280—1,357. Применяется как вкусовое средство при лихорадочных состояниях. Для последнего десятилетия характерны исследования, направленные на получение соков свежих растений в сухом виде. В частности, Н. Е. Чернов и Г. П. Пивненко (1963) разработали методику получения сухого стабильного сока чистотела (*Chelidonium majus*) путем замораживания сока и его сублимации.

Значительный интерес представляет также сухой сок белокочанной капусты, полученный в ВИЛР в 1964 г. и оказавшийся эффективным при лечении язвенной болезни и хронических гастритов. Основным действующим началом сока капусты, по всей вероятности, является метилметионинсульфоний (витамин U).

Извлечения из свежих растений

Метод извлечения биологически активных веществ из свежих растений применяется в тех случаях, когда они малосочны и прессование оказывается недостаточно эффективным. Для таких растений применяют метод мацерации — настаивания со спиртом по принципу старых алкоголатур. Для этого растительная масса должна быть как можно мельче изрезана или, лучше, превращена в кашу. Этим достигается более быстрое консервирование растительных тканей и последующее экстрагирование действующих веществ. Тем не менее время настаивания по сравнению с высушенным материалом приходится часто удлинять до 14 сут. Процесс экстракции при этом должен интенсифицироваться частым и энергичным перемешиванием содержимого мацерационных сосудов. Затем мацераты отфильтровывают, остатки отжимают на прессе и отжатый сок присоединяют к мацератам. После отстаивания в течение 2—3 нед при температуре не выше 8°C вытяжки отфильтровывают от вытравшего коллоидного осадка и под конец профильтровывают еще раз через фильтр Сальникова. Полученные фильтраты представляют собой уже пригодные для применения препараты.

В современной номенклатуре извлечений из свежих растений преобладают комплексные препараты, содержащие, помимо извлечений, многие другие лекарственные средства.

Кардиовален (Cardiovalenum). В состав препарата входят в весовых частях: спиртовое извлечение из свежей травы желтушника (разбавленное спиртом до активности 150 ЛЕД в 1 мл) — 17 (или эризид в том же количестве и той же активности); адонизид активностью 85 ЛЕД в 1 мл — 30; настойка из свежих корней и корневищ валерианы — 46,9; жидкий экстракт боярышника — 2,1; камфора — 0,4; спирт 96% — 1,6; бромид натрия — 2,0; хлорэтон — 0,25. Светло-бурая жидкость солоновато-горького вкуса, с ароматическим запахом камфоры и валерианы. 1 мл содержит 45—50 ЛЕД. Список Б. Оказывает комбинированное действие на сердечно-сосудистую и нервную системы.

Акофит (Asorphytum). Под этим названием понимаются три прописи (№ 1, 2 и 3), состоящие преимущественно из разведенных настоек и растворов неорганических веществ. Настойки готовятся специально для этого препарата (полупродукты) и перед смешением разбавляются 48% спиртом по принципу гомеопатических разведений. Соли растворяются в этом же спирте.

Акофит применяется для лечения радикулоневралгии разной этиологии и тяжести заболевания, а также при изменениях в позвоночнике типа деформирующего спондилеза, при люмбаго, плекситах, нейромиеозитах поясничной локализации.

Ангиноль (Anginolum). Комплексные препараты, предложенные ВИЛР и состоящие из разведенных настоек растительного происхождения и растворов неорганических ингредиентов. Применяется при лечении различных форм ангины.

Холелитин (Cholelytinum). Смеси настоек различных разведений 48% спиртом. Назначается в основном при лечении желчнокаменной болезни.

Препараты фитонцидов

Источником антибиотических веществ являются не только низшие растения — грибы и бактерии. Еще в 1928 г. советский биолог Б. П. Токин установил, что некоторые высшие растения в определенных стадиях своего развития также содержат их. Эти вещества, губительно действующие на бактерий, инфузорий и других простейших, Б. П. Токин назвал фитонцидами, что аналогично понятию «растительные антибиотики». На фитонцидные свойства исследовано у нас и за рубежом весьма большое количество растений. Фитонциды многих растений были испытаны при лечении самых разнообразных заболеваний, причем в ряде случаев получены обнадеживающие результаты. Однако внедрение фитонцидов в широкую медицинскую практику еще отстает от разработки проблемы фитонцидов. Причину нужно искать в недостаточной изученности химии фитонцидов, а в связи с этим в недостаточной разработке деталей технологического процесса, существенно влияющих на стабильность препаратов. Поэтому мы остановимся лишь на препаратах лука и чеснока, нашедших применение в медицинской практике.

Аллилсат (Allilsat). Представляет собой жидкий спиртовой экстракт чеснока, в который добавлены эфирные масла: тминное, укропное и мятное (по 0,3% каждого). Экстракт готовится на 90% спирту в концентрации 1:3. Луковицы чеснока очищают от чешуек и измельчают в мясорубке. 34,6 кг свежеполученной чесночной кашицы помещают в алюминиевый герметически закрывающийся перколятор, заливают 52 л 90% спирта и настаивают 72 ч при комнатной температуре. Полученную вытяжку сливают, в перколятор наливают вторую порцию спирта в количестве 24 л и настаивание повторяют еще раз. По истечении 72 ч вытяжку сливают и настаивание повторяют в третий раз с 24 л экстрагента. По истечении 72 ч и слива вытяжки мезгу отжимают в прессе и отжим присоединяют к вытяжкам, собранным в общий отстойник. В полученном экстракте после отстаивания в течение

48 ч проверяют содержание сухого остатка. В случае, если остаток превышает 1,7%, экстракт разбавляют 90% спиртом до нормы. Отстоявшуюся вытяжку переводят (без осадка) в чугунный эмалированный герметически закрывающийся смеситель с якорной мешалкой и спускным краном, добавляют эфирные масла по 0,228 кг и смесь перемешивают в течение часа, включив мешалку. По окончании перемешивания аллилсат фильтруют и после анализа разливают в склянки по 30 г. Спирт, отогнанный из истощенного сырья, после укрепления используют при производстве новой партии аллилсата. Препарат представляет собой зеленовато-желтую жидкость с запахом чеснока. Сухой остаток 1,2—1,7%. Спирта 79—85%. Относительная плотность 0,850—0,875. Применяется при атонии кишечника, колитах с наклонностями к запорам, артериосклерозе, гипертонической болезни.

Аллилчеп (Allilchep). Представляет собой жидкий экстракт лука, получаемый на 60—70% спирту в соотношении приблизительно 1:2,5 и затем разбавленный 44% спиртом до соотношения 1:4. Для этого луковицы репчатого лука (*Allium sera* L.) очищают от наружных пленок, измельчают в мясорубке и в количестве 30 кг загружают в алюминиевый экстрактор емкостью 100 л. В летний период вместо луковиц используют зеленый лук. В экстрактор наливают 40 кг 70% спирта, массу тщательно перемешивают, экстрактор плотно закрывают крышкой и оставляют на 7 сут при комнатной температуре. Ежедневно 3—4 раза в день содержимое экстрактора энергично перемешивают. По истечении 7 сут вытяжку полностью сливают в отстойник, в экстрактор наливают 30 кг 60% спирта и после перемешивания настаивание повторяют. По истечении 24 ч вытяжку сливают и присоединяют к первому сливу. Сюда же добавляют отжим, полученный после пресования мезги. В полученном экстракте (выход которого составляет около 72 кг) определяют содержание спирта и сухого остатка. Содержание спирта колеблется в пределах 42—46%, а сухой остаток—2,3—2,5%. На этом основании концентрат разбавляют 44% спиртом до содержания в вытяжке сухого остатка 1,3—1,5%. На разбавление обычно расходуется около 50 л 44% спирта. К стандартизованной по сухому остатку вытяжке затем для осветления добавляют активированный уголь (из расчета 0,3 г на 1 л жидкости) и фильтруют через бельтиновые фильтры-мешки. Аллилчеп представляет собой прозрачную жидкость желтого или зеленого цвета с запахом лука. Сухой остаток 1,3—1,5%. Спирта не менее 43%, относительная плотность не более 0,95. Применяется при атонии кишечника, колитах, артериосклерозе.

Аллилглицер (Allilglycer). Представляет собой сгущенный спиртовой экстракт лука, смешанный в равных объемах со стерильным глицерином. Для этого луковицы репчатого лука очищают от наружных пленок, измельчают на специальных резальных станках. В летний период вместо луковиц применяют зеленый лук, который режут на кусочки размером 3—5 мм. Экстрагентом служит 87% спирт, которого берут по 2,5 л на 1 кг измельченных луковиц. Смесь настаивают в закрытом экстракторе в течение 10 дней при комнатной температуре, периодически помешивая. По окончании настаивания жидкость сливают, лук отжимают на прессе и объединенную вытяжку фильтруют через бельтиновые мешки-фильтры. Из фильтрата в вакуум-аппарате вначале отгоняют основную массу спирта (при нормальном давлении), а затем при разрежении остаток упаривают до $\frac{1}{10}$ первоначального объема. К сгущенному экстракту для осветления добавляют 3% каолина и в горячем виде фильтруют через бумажный фильтр, а затем экстракт смешивают со свежестерилизованным глицерином в соотношении 1:1 по объему. Отогнанный спирт используют при новой партии аллилглицера. Аллилглицер представляет собой красно-бурую густо-

вату ю жидкость со слабым запахом лука, слабокислой реакции. Плотность не более 1,108; $\eta_{\text{отн}}=9,2-12,0$. Спирта не менее 17%. Применяется при лечении трихомонадных кольпитов в форме тампонов из стерильной марли.

Препараты биогенных стимуляторов

Тканевая терапия, или лечение биологическими стимуляторами, представляет собой новый принцип лечебной медицины. Начало ему положено акад. В. П. Филатовым. Идея тканевой терапии возникла при разработке проблемы пересадки роговицы для восстановления зрения.

Основные теоретические положения тканевой терапии. Отделенные от организма животные и растительные ткани при воздействии на них таких факторов среды, которые затрудняют их жизнь, подвергаются биохимической перестройке. При этом в тканях вырабатываются вещества, стимулирующие в них биохимические процессы. Указанные вещества В. П. Филатовым названы «биогенными стимуляторами» (возбудителями).

Биогенные стимуляторы, будучи введены в организм, активизируют в нем жизненные процессы. Усиливая метаболизм, они тем самым повышают биологические функции организма, а в случае болезни его повышают сопротивляемость и регенеративные свойства организма, способствуя выздоровлению.

Факторы среды, вызывающие появление биогенных стимуляторов, могут быть разнообразны. Из факторов, способствующих образованию биогенных стимуляторов в отделенных от организма животных тканях, наиболее изучено сохранение их при относительно низкой температуре (2—4°C выше нуля), а в отношении листьев растений — сохранение их в темноте. Другие факторы (химические агенты, повышенная температура, лучистая энергия и др.) продолжают изучаться. Из факторов, способствующих возникновению биогенных стимуляторов в целом животном организме, изучены травматические повреждения, воздействие рентгеновских и ультрафиолетовых лучей, влияние токсических доз некоторых веществ. Образование биогенных стимуляторов в целых растительных организмах установлено при облучении их рентгеновскими лучами. Кроме того, возникновение биогенных стимуляторов возможно и при некоторых физиологических условиях, например при мышечной работе.

Из лечебных средств, содержащих биогенные стимуляторы, в настоящее время нашей промышленностью вырабатываются следующие препараты.

Экстракт листьев алоэ (*Extractum Aloë*s). Приготавливается из листьев древовидного алоэ (столетник) — *Aloë arborescens* Milli, культивируемого в Закавказье и Средней Азии. В более северных широтах алоэ выращивается в теплицах или светлых теплых помещениях. Используются растения не моложе 2 лет. Для изготовления экстракта по мере необходимости срезают нижние листья, оставляя нетронутыми верхушку недоразвившихся молодых листьев, а также 3—4 верхних листа. Срезы нужно делать, не повреждая растения, тогда от каждого можно срезать листья в течение многих лет. Срезанные листья оставляют на 10—12 сут в темноте при температуре 4—8°C. В процессе консервирования листья могут слегка пожелтеть. Побуревшие и почерневшие листья моют водой и обсушивают. Затем с листьев удаляют зубчики и пожелтевшие концы, после чего их режут и растирают. Полученную кашицу заливают трехкратным количеством дистиллированной воды и настаивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем содержи-

мое настойника нагревают и кипятят 3—2 мин (для свертывания белков), после чего фильтруют. Фильтрату дают охладиться, измеряют его объем и определяют окисляемость титрованием 0,01 н. раствором перманганата калия в присутствии серной кислоты. В соответствии с данными анализа фильтрат разбавляют таким количеством воды, чтобы окисляемость его равнялась 1500 мг кислорода на 1 л фильтрата. К фильтрату добавляют хлорид натрия (7 г на 1 л), снова кипятят 2 мин и фильтруют. Прозрачный экстракт разливают во флаконы (для внутреннего применения) или ампулы, которые стерилизуют в автоклаве при 120°C в течение часа. При изготовлении экстракта алоэ недопустимо использование аппаратуры из железа.

Препарат представляет собой прозрачную жидкость от светло-желтого до желтовато-красного цвета; pH 5,0—5,6. Сохраняют в темном прохладном месте. Срок хранения 6 мес. Применяется при ряде глазных заболеваний, конъюнктивитах, блефарите, трахоме, помутнении стекловидного тела и др., а также при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальной астме и др.

Биосед (Biocsedum). Представляет собой водный экстракт из биостимулированной свежей травы суккулентного растения очотка большого — *Sedum maximum* (L.). Suter. Это прозрачная жидкость светло-желтого цвета, своеобразного запаха; pH 5,0—6,0. Выпускается в ампулах по 1 мл.

Пелоидин (Peloidinum). Представляет собой экстракт из иловой лечебной грязи, содержащей, помимо биогенных стимуляторов, сложный солевой комплекс (натрий, калий, кальций, магний, хлориды, сульфаты, карбонаты, фосфаты, бромиды, йодиды). Для получения препарата грязь загружают в керамический бак и заливают водой из расчета на 280 кг грязи 720 л воды, одновременно на 1000 кг смеси добавляют 6,68 кг хлорида натрия, чтобы сделать раствор изотоничным. Включают мешалку и настаивают в течение 3—6 сут при комнатной температуре, пока проба профильтрованной вытяжки не будет иметь: плотность 1,008—1,010, pH 7,4—7,8, сухой остаток 12—16 г/л и хлоридов 11,5—13,5 г/л. Жидкости дают отстояться, после чего ее сифонируют и дважды фильтруют, причем второй раз — через мелкопористые стерильные пластинчатые фильтры. Обеспоженный фильтрат нагревают в течение 1½ ч при температуре 60—70°C и в асептических условиях разливают в склянки по 0,5 л. Препарат представляет собой светлую жидкость, которую необходимо сохранять в темном прохладном месте. Применяется при бациллярной дизентерии, колитах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гастритах, кольпитах и некоторых заболеваниях матки, а также при лечении гнойных ран.

Пелоидодистиллят (Peloidodestillat). Представляет собой продукт отгонки лиманной грязи, содержащей летучие биогенные стимуляторы. Препарат представляет собой прозрачную бесцветную жидкость с pH 7,2—8,0. Хранится в прохладном темном месте. Применяется при различных глазных заболеваниях, а также при хронических артритах, миалгиях, радикулитах и воспалительных заболеваниях женской половой сферы.

ФиБС. Представляет собой отгон из лиманной грязи, в котором растворены коричная кислота и кумарин, последние, по данным авторов препарата (В. П. Филатов, З. А. Бибер и В. В. Скородинская), должны быть отнесены к биогенным стимуляторам. Вначале процесс протекает, как при пелоидодистилляте, затем на каждый 1 л отгона прибавляют по 0,3—0,4 г коричной кислоты, 0,1 г кумарина и 7,5 г хлорида натрия. Растворение ведут при нагревании с обратным холодильником. После растворения фильтруют, разливают в ампулы и стерилизуют. Препарат представляет прозрачную бесцветную жидкость с

pH 4,6—5. Хранится в прохладном темном месте. Применяется в тех же случаях, что и пелоидодистиллят.

Гумизоль (Gumisolum). Приготавливается из эстонской морской грязи. Представляет собой 0,01% раствор фракции гуминовых кислот в изотоническом растворе хлорида натрия. В препарате до 33—40% гуминовых кислот, оказывающих значительное противовоспалительное действие. Одновременно в препарате находятся биологически активные вещества олигодинамического характера. Прозрачная стерильная жидкость с желтоватым оттенком, солоноватого вкуса, нейтральной реакции. Применяется при хронических и подострых радикулитах, плекситах, невралгии, ревматическом артрите в неактивной форме, хронических заболеваниях среднего уха и придаточных пазух носа и других заболеваниях.

Торфот (Torfotum). Отгон торфа. Прозрачная бесцветная стерильная жидкость без вкуса, с характерным запахом торфа; pH 6,0—7,0. Показания к применению такие же, как для ФиБС. Применяется в виде подкожных или подконъюнктивных инъекций. Выпускается в ампулах по 1 мл. Хранится в обычных условиях.

Препараты витаминов

Большая часть витаминных препаратов в настоящее время или является синтетическими веществами, или представляет собой натуральные продукты (например, рыбий жир). Однако среди них имеются препараты галенового типа, вырабатываемые из растительного сырья. Это препараты плодов шиповника, незрелых плодов грецкого ореха, хвои ели и сосны, ягод черной смородины, облепихи и др.

Препараты шиповника

Плоды разных видов шиповника (розы) содержат различное количество аскорбиновой кислоты. По ГФХ минимальное ее содержание в высушенных целых плодах (при влажности не выше 15%) должно быть не ниже 1%.

Плоды шиповника, помимо аскорбиновой кислоты, содержат в сухой мякоти комплекс флавоноидных веществ, обладающих Р-витаминной активностью (катехины, кверцетины, кемпферол, антоцианы и др.), количество которых у розы коричной достигает 14%. Изучен также состав каротиноидов плодов шиповника коричневого; основное их количество составляют ликопины — 53% (в сумме каротиноидов) и кислородсодержащие каротиноиды — 43%. В масле семян (плодиков) шиповника содержится до 170 мг% токоферолов.

Обилие ценных веществ является причиной того, что плоды шиповника в настоящее время подвергаются только комплексной переработке, в результате которой получают: 1) препараты аскорбиновой кислоты; 2) концентраты с витаминами группы Р; 3) каротиноидный препарат; 4) концентрат витамина Е (масло семян). Общая технологическая схема комплексной промышленной переработки плодов шиповника приведена на рис. 103.

1. Препараты аскорбиновой кислоты. Из плодов шиповника вырабатываются жидкие и сухие концентраты.

Для этого плоды пропускают через веялку-сортировку для удаления пыли, семян, чашечек и других примесей, затем отбирают дефектные плоды (гнилые, пораженные, горелые), что удобно делать на медленно идущей конвейерной ленте. Раньше плоды подвергались дроблению с целью удаления семян; теперь это не делается (сохраняется больше аскорбиновой кислоты и устраняются лишние операции).

Отсортированные плоды шиповника (рис. 103) элеватором 1 направляются в экстракционную установку 2 (многодиффузная батарея, барабанный вращающийся диффузор Гузенко, прессдиффузионный аппарат, применяемые для извлечения сахара из свеклы), куда подается горячая вода температуры 70—75°C. В случае диффузии батарейной продолжительность оборота батареи не должна превышать 60 мин. За это время получают 10-кратное количество вытяжки, содержащей 6—8% сухих веществ

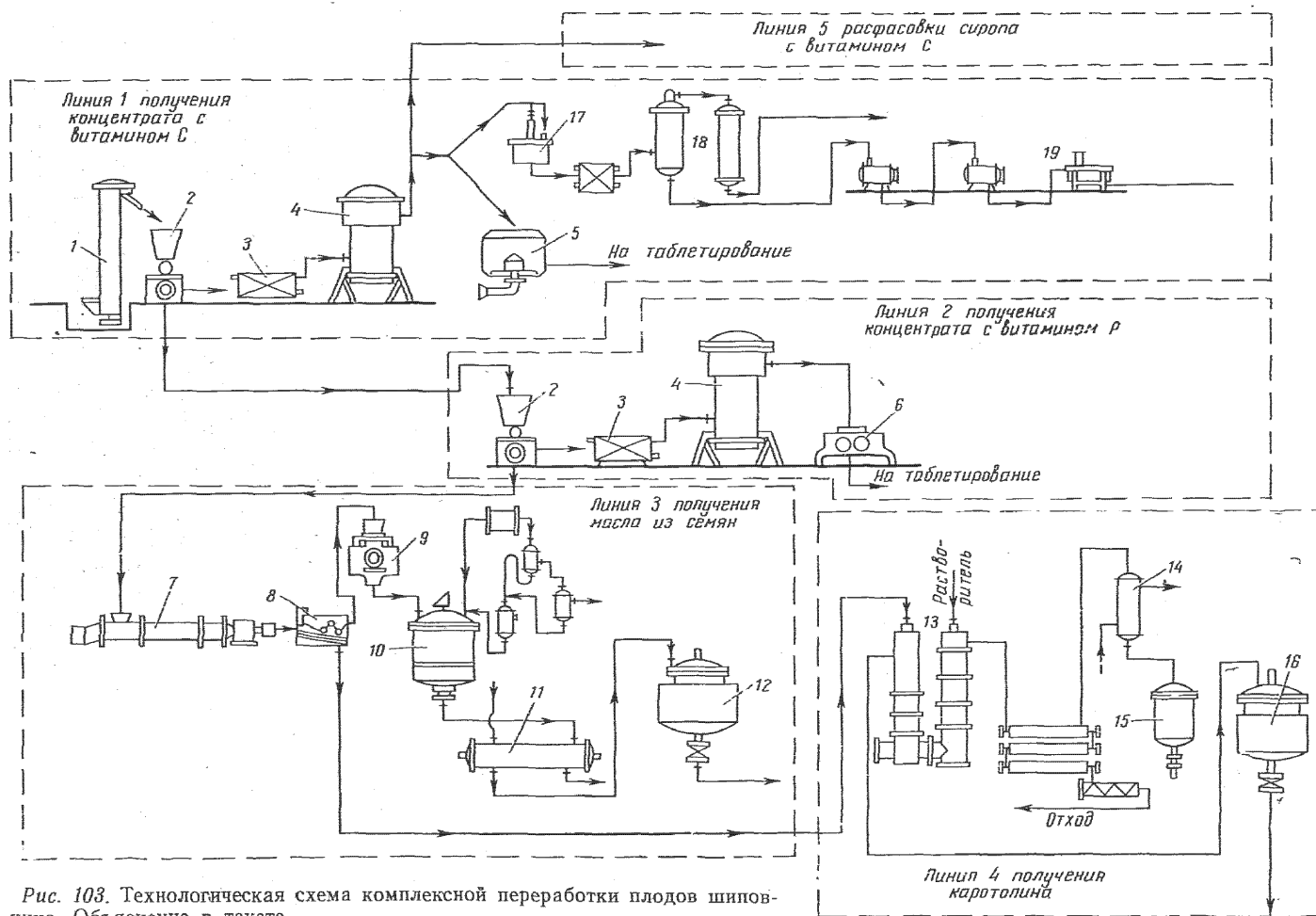


Рис. 103. Технологическая схема комплексной переработки плодов шиповника. Объяснение в тексте.

и до 95% аскорбиновой кислоты, находившейся в исходном сырье. При диффузии непрерывной скоростью получения вытяжки нормируется по содержанию сухих веществ в вытяжке.

Из полученной вытяжки необходимо удалить пектиновые вещества, иначе при сгущении вытяжка станет настолько вязкой, что дальнейшее выпаривание будет невозможным. Пектиновые вещества обычно удаляются энзиматическим путем. К ферментам, разрушающим пектиновые вещества (т. е. переводящим их в растворимые углеводы), относится пектиназа, вырабатываемая различными грибами. Для промышленного производства применяется грибка *Aspergillus niger*, определенным образом выращенная, затем высушенная и превращенная в порошок. Ферментация вытяжки проводится при температуре 43—45°С. Процесс длится 8—12 ч, энзиматического препарата вводится 1—1,2%.

Вытяжку, прошедшую ферментацию, перекачивают насосом в фильтр-пресс 3, после чего фильтрат направляют на вакуум-выпарку. Ее целесообразнее проводить в трехкорпусной трубчатой выпарной установке 4, поскольку выпарка в ней протекает значительно быстрее, чем в шаровых. Процесс выпаривания протекает при строгом температурном режиме: в первом корпусе — при 90°С, во втором — 75°С, в третьем — 55—60°С. При этих условиях потери аскорбиновой кислоты при выпаривании не превышают 2—3%.

Сгущенная вытяжка представляет собой водный концентрат, содержащий 50—55% сухих веществ и 3—5% аскорбиновой кислоты. Это нестойкий продукт. В случае хранения при комнатной температуре начинается выделение углекислоты. Объясняется это тем, что при ферментации разрушение пектиновых веществ не проходит полностью и при определенных условиях их гидролитическое расщепление продолжается. Поэтому с целью получения устойчивого продукта жидкий водный концентрат перерабатывается на: 1) сухой концентрат; 2) спиртоочищенный жидкий концентрат; 3) сироп (см. стр. 261).

Сухой концентрат. Водный концентрат из сборника (после выпарной установки 4) перекачивают вначале в мерник, откуда он поступает в сушильный агрегат 5, состоящий из башни, снабженной распылительной форсункой или распылительным диском. Колориферно-вентиляционная установка нагнетает в башню подогретый воздух. Продолжительность сушки 0,02—0,03 с. Увлеченные воздухом частицы задерживаются рукавным фильтром. Препарат представляет собой порошок желтовато-серого цвета, кисловатого вкуса, содержащий не более 7% влаги и не менее 2,2% аскорбиновой кислоты. Вследствие гигроскопичности порошок сохраняют в герметически укупоренных банках. Сухой концентрат выпускается также в таблетках.

Спиртоочищенный концентрат. Получается после обработки водного концентрата спиртом и упариванием его в вакуум-аппарате после предварительного удаления осажденных пектиновых и белковых веществ. Для этого жидкий водный концентрат из сборника (после выпарной установки 4) перекачивают в коагуляторы 17, подогревают до 60—65°С и прибавляют 96% спирт из расчета 1 объем концентрата и 2 объема спирта. Смесь в коагуляторах перемешивают лопастной мешалкой, через 10 мин выкачивают в фильтр-пресс 18 и освобождают от осадка. Фильтрат, а также водно-спиртовую промывку подают в вакуум-выпаривательный аппарат 19, где из них вначале отгоняют спирт, а затем часть воды. Концентрат после выпаривания через сборник 20 с помощью насоса передается в разливочный аппарат-дозатор 21 и расфасовку. Препарат представляет собой подвижную жидкость темно-бурого цвета, кислого вкуса, содержащую не менее 2,2% аскорбиновой кислоты и не менее 65% сухих веществ. Хранится при температуре не выше 12°С (при более высокой температуре возможно образование углекислоты и выбрасывание пробки). Срок хранения 4 мес.

2. Концентрат витаминов группы Р. Остаток при получении концентрата витамина С (после первой линии) сырой жом I (влажность 68—73%) поступает на вторичную экстракцию в аппарате Гузенко 2. Экстракция проводится в течение 1½—2 ч почти кипящей водой (98—99°С). Полученная вытяжка пропускается через фильтр-пресс 3 и поступает в трехкорпусный выпарной аппарат 4. После сгущения вытяжка (30—40% сухих веществ) подается в вакуум-вальцовую сушилку 6. Продолжительность сушки 8—10 с. Получается порошок, содержащий 20—22% веществ, обладающих Р-витаминной активностью. Из этого порошка изготовляют таблетки по 0,5 г с содержанием 25 мг витамина Р.

3. Каротиноидный препарат. Жом, оставшийся после второй линии, направляют в барабанную сушилку 7. Получают сухой жом II, содержащий 6—8% влаги. В сухом жоме каротиноиды нестойки; за 30 дней хранения в неразмолотом виде при комнатной температуре теряется до 25% каротиноидов. По этой причине сухой жом немедленно поступает в сепаратор 8, где от него отделяют семена. Сухая мякоть далее может быть переработана двояко: экстракцией растительным маслом или экстракцией органическим растворителем (дихлорэтан, хлористый метилен).

Если экстракцию ведут маслом, то получают масляный препарат каротолин (*Carotolinum*). Обычно экстрагируют подсолнечным маслом, но Л. О. Шнайдемандт рекомендует для этой цели применять соевое масло как более богатое по содержанию природных антиоксидантов: γ- и δ-токоферолов. Препарат представляет собой масло в тонком слое оранжевого цвета со специфическим запахом и вкусом. Кислотное число не более 3,5. Содержание каротиноидов в пересчете на β-каротин не менее 1,2 г/л. При-

меняется при трофических язвах, экземах, атрофических изменениях слизистых оболочек и некоторых видах эритродермии; на пораженные участки накладываются марлевые салфетки, пропитанные каротелином. Экстракцию сухой мякоти дихлорэтаном проводят в непрерывно действующем аппарате колонного типа 13. После отгонки экстрагента в вакуум-аппарате 16 получают каротиноидный препарат в виде пасты, содержащей до 1,2% каротиноидов, которую затем переводят в масляный раствор.

4. Концентрат витамина Е. Отбитые из жома II семена поступают в дробилку 9, а затем в экстрактор 10. Экстракцию ведут дихлорэтаном или хлористым метиленом. После отгонки экстрагента в вакуум-аппарате 12 получают масло семян шиповника — *Oleum Rosae pinquae*. Оно бурого цвета с зеленым оттенком и горьковатым вкусом. Кислотное число не более 5,5. Содержание α - и β -токоферолов не менее 0,4 г/л и каротиноидов не менее 0,5 г/л. Применяется при неглубоких трещинах сосков у рожениц, пролежнях и трофических язвах, дерматозах (масляные повязки).

Таким образом, из целых плодов шиповника, помимо основных продуктов (препараты витамина С), в результате комплексной переработки можно получить Р-витаминный препарат, каротелин, масло семян шиповника.

Препараты хвои

Содержание аскорбиновой кислоты в хвое сосны и ели сравнительно невелико: в летние месяцы — от 120 до 150 мг% и в зимние поднимается до 300 мг% и выше. Аскорбиновая кислота содержится только в иглах, причем в молодой хвое ее меньше, чем в старой. Если учесть, что отходы хвои при лесозаготовках ежегодно составляют миллионы тонн, то трудно переоценивать значение ее как сырья для производства витаминных препаратов. Однако использование хвои для этой цели несколько затруднено тем, что она богата смолистыми и горькими веществами, которые делают вытяжки хвои неприятными на вкус. Поэтому одной из важнейших операций при производстве витаминных препаратов из хвои является удаление из них смолистых, горьких веществ.

Препараты черной смородины

Спиртоочищенный жидкий концентрат и сироп, вырабатываемые из ягод черной смородины, следует относить к препаратам витамина Р. Исходным сырьем служат ягоды, собираемые как с дикорастущей, так и с культивируемой черной смородины (*Ribes nigrum*). Ягоды могут храниться не более 2 сут, после чего, если задерживается переработка, они должны быть сульфитированы. Сок смородины обладает своеобразным ароматом, содержит большое количество пектиновых веществ и имеет высокую кислотность. Экстрагирование проводится из целых ягод, иначе происходит интенсивный переход в вытяжку пектиновых веществ, которые при выпаривании сока вызовут желатинирование концентратов. Разрушение пектиновых веществ проводят энзиматическим путем. При адсорбции углем теряется «букет» черной смородины.

Витамин Р из листьев чая

Для производства препарата витамина Р используются отходы чайного производства — грубые высушенные листья (влажность до 7%), в которых витамина Р содержится 15—16% и кофеина 1,5—2%.

Переработка чайного листа является комплексным процессом. По технологической схеме (рис. 104) чайный лист измельчается в дробилке 1 (некрупно) и поступает в экстрактор 2, где он подвергается экстракции дихлорэтаном при температуре 45—50 °С. Для полного извлечения кофеина требуется 40—60 мин. Экстрактор разгружают в друк-фильтр 3, снабженный паровой рубашкой и соединенный с поверхностным конденсатором 4 и приемником дихлорэтана 5.

Дихлорэтановая вытяжка идет на производство кофеина, а в рубашку друк-фильтра выпускают пар и из шрота начело удаляют дихлорэтан. Сухой шрот из друк-фильтра поступает в сборник 7, а оттуда — в экстракционную батарею 8, состоящую из 6—8 диффузоров. Экстракцию катехинов и флавонолгликозидов проводят спиртом при 50 °С. Перед разгрузкой очередного диффузора из шрота отгоняют спирт. Для этой цели диффузоры батарей соединены через конденсатор 9 со сборником 6 и снабжены паровыми рубашками.

Спиртовое извлечение, содержащее 2,8—3% сухих веществ, поступает в сборник 10, а из него — в вакуум-перегонный аппарат 11 для отгона экстрагента до содержания примерно 40% сухих веществ (остаточное давление 40 мм рт. ст., температура 28—30 °С). Концентрат собирают в сборник 12, а из него направляют в вакуум-вальцовую сушилку 13. Сухую жорку измельчают в дробилке 14, просеивают через бурат 15 и получают готовый препарат — *Vitaminum ex foliis Theae*. Спирт, отгоняемый при сушке, собирают в приемник 16, оттуда он поступает в сборник спирта 17. В этот же

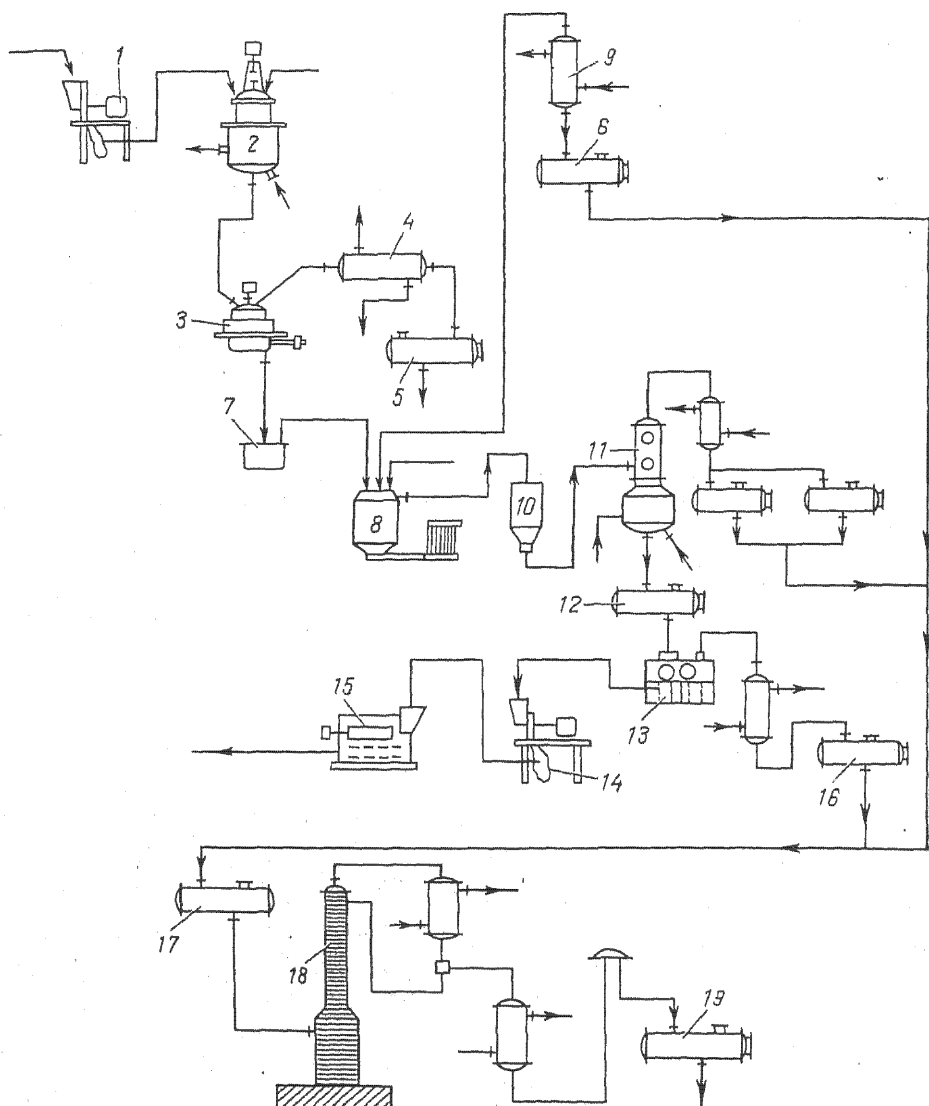


Рис. 104. Технологическая схема производства витамина Р из чайного листа. Объяснение в тексте.

сборник попадает отгон спирта и из вакуум-перегонного аппарата 11. Отгоны спирта далее подвергаются ректификации (ректификационная колонка 18, сборник ректифика-та 19).

Готовый препарат представляет собой зеленовато-желтый аморфный порошок горьковато-вяжущего вкуса со слабым специфическим запахом. В нем содержится 80—90% катехинов. Выпускается в таблетках по 0,02 г в сочетании с 0,025 г аскорбиновой кислоты.

Препараты облепихи

Сырьем являются зрелые плоды, представляющие собой сочные ложные костянки, обычно называемые ягодами.

Переработка плодов облепихи в настоящее время производится по регламенту Бийского витаминного завода ММП. Наряду с этим разрабатываются технологические схемы с более полным (комплексным) использованием сырья.

Технологическая схема Бийского витаминного завода. Конечным продуктом является препарат, носящий название «Облепиховое масло».

Стадия 1. Дробление и отжим плодов облепихи. Используют свежие или замороженные (в зимнее время) плоды; в последнем случае плоды подвергаются оттаиванию. Из сборника плоды облепихи транспортером подаются в дробилку. В процессе дробления (без нарушения целостности семян) отделяется свободный сок, который удаляют насосом. Дробленные плоды укладывают в центрифугу, предварительно загрузив их в специальные мешки из бельтинга или фильтра-сетки. Продолжительность центрифугирования 35—40 мин. Отжатый сок из центрифуги поступает в сборник-отстойник, а сырой жом облепихи направляется в сушилку. В сок переходит от 5 до 10% сухих веществ — твердая фаза в виде тождисперсных взвешенных частиц плодовой мякоти; выход сока около 70%.

Стадия 2. Очистка сока. При отстаивании сока в течение суток происходит его разделение на два слоя: нижний — осветленный и верхний — уплотненной мезги. После удаления слоя мезги (вручную совком) осветленный сок направляется в сепаратор, а осадок (фуза) из-под сепаратора вместе с отделенной ранее мезгой направляется в сушилку. Сепарированный сок после незамедлительной пастеризации направляется на реализацию по своему назначению.

Стадия 3. Сушка сырого жома и мезги (с фузом). Эти промежуточные продукты содержат около 50% воды. Сушку их проводят на паровой конвейерной сушилке СПК-20 до остаточной влажности 3—7%. При бережной сушке потери каротиноидов за счет термического разложения не превышает 15—18%.

Стадия 4. Экстракция сухого жома. Проводится в диффузионной коммуницированной батарее, состоящей из 16 диффузоров из нержавеющей стали. В каждый диффузор загружается от 6 до 9 кг сухого жома в мешках из фильтратки. Перед началом работы батарею диффузоров прогревают горячей водой (55—65 °C), циркулирующей в рубашках. После загрузки диффузора 1 в него закачивают нагретое до 60—65 °C подсолнечное масло под давлением 0,7 атм. Горячее настаивание (дигестия) проводят в течение 1½ ч. После этого загружают жомом диффузор 2, в который закачивают масло через диффузор 1. Подобным образом производится загрузка и диффузия во всех последующих диффузорах. Процесс диффузии осуществляется противотоком, т. е. по мере продвижения от диффузора 1 до диффузора 16 подсолнечное масло, растворяя жирное масло жома и находящиеся в нем каротиноиды, постепенно обогащается каротиноидами, а также токоферолами и другими фармакологически активными веществами; одновременно в обратном направлении уменьшается концентрация этих веществ и натурального масла в жоме.

Спустя 24 ч из диффузора 16 (последнего) сливают первую порцию готового продукта — облепихового диффузионного масла, а из диффузора 1 (концевой) через нижний штуцер сливают отработанное подсолнечное масло и выгружают мешок с отработанным жомом. Отработанное («концевое») подсолнечное масло поступает обратно в питающий бак с подсолнечным маслом. В диффузор 1 загружают свежую порцию жома. Свежее подсолнечное масло закачивают через диффузор 2; пройдя через всю батарею, из диффузора 16 оно (близкое к насыщению фармакологически активными веществами) поступает в диффузор 1. Через 1½ ч из диффузора 1 сливают диффузионное масло, а диффузор 2 становится «концевым». После его разгрузки и загрузки свежим жомом, подсолнечное масло закачивают через диффузор 3; пройдя батарею, масло поступает в диффузор 2 уже из диффузора 1. Через 1½ ч из диффузора 2 сливают диффузионное масло, диффузор 3 становится «концевым» и весь цикл повторяется.

Количество сливаемого диффузионного масла должно соответствовать заложенной в диффузор порции жома, его масляности и содержанию каротиноидов. Слизистое диффузионное масло должно иметь не менее 180 мг% каротиноидов и кислотность не более 14,5% (кислотность подсолнечного масла не выше 1,5). В отработанном свободно сливаемом «концевом» подсолнечном масле количество каротиноидов должно быть минимальным.

Отработанный жом удерживает до 50% подсолнечного масла, поэтому он поступает для отжима на пресс-экспеллер (шнековый пресс). В процессе работы экспеллера температура поддерживается в пределах 70—90 °C для лучшего отжима масла. Полученная сыпучая масса состоит из мякоти и неразрушенных семян, содержащая около 10% подсолнечного масла, остатка масла мякоти, каротиноидов и токоферолов, а также витамин Р, используемая как поливитаминный препарат в животноводстве. В этом жоме каротина должно оставаться не более 0,8 мг% (в исходном шроте было не менее 13 мг%). Масло, отжатое на экспеллере, называется отработанным. Оно очищается от взвешенных примесей на центрифуге и используется повторно для диффузии.

Стадия 5. Получение облепихового масла. Препарат получают путем смешения (купаж) диффузионного масла с добавлением при необходимости «концевых» масел. Купаж проводится строго по расчету, исходя из содержания каротина и каротиноидов в каждом из компонентов и учета кислотного числа, в смеси из нержавеющей стали. После этого масло фильтруют и фасуют в склянки оранжевого стекла по 100 мл.

По регламенту Бийского витаминного завода, который составлен, исходя из содержания в сырье минимальных количеств масла (3%) и каротина (2,5 мг%), из свежих плодов облепихи получают готового препарата 43 кг с содержанием каротиноид-

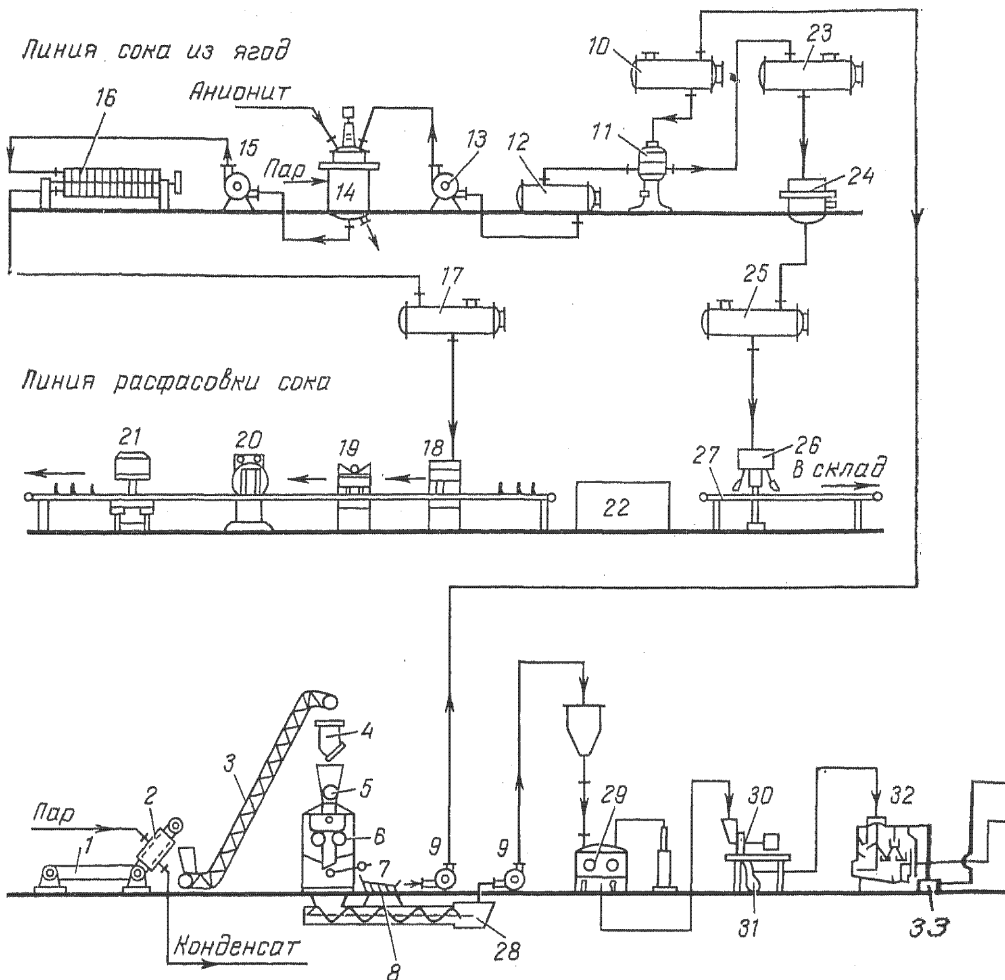
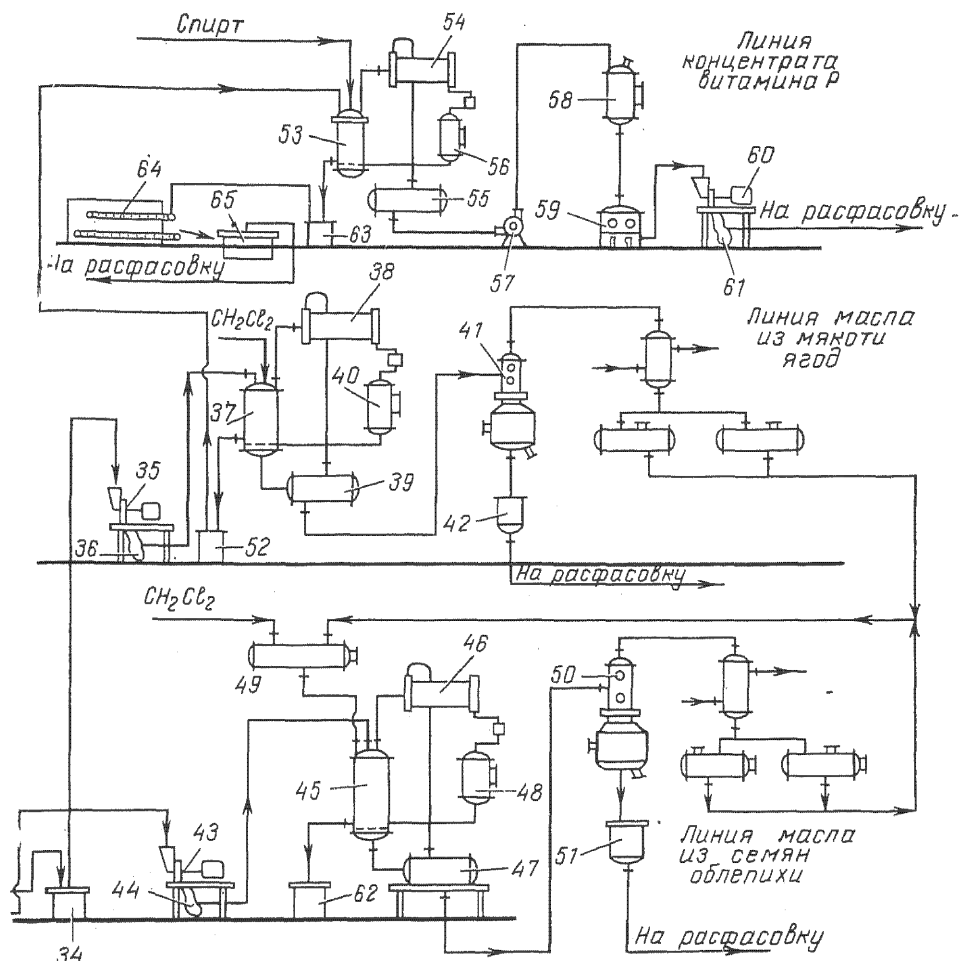


Рис. 105. Технологическая схема комплексной переработки плодов облепихи. Объяснение в тексте.

дов не менее 180 мг%. Из приведенных цифр видно, что конечный продукт представляет собой не натуральное масло плодов облепихи — оно содержит до 30% подсолнечного масла.

Технологическая схема комплексной переработки плодов облепихи. Л. О. Шнайдемман с сотр. предложил другую схему переработки плодов облепихи с применением органических экстрагентов. Эта схема (рис. 105) включает следующие стадии (линии): 1) получение сока; 2) извлечение масла из мякоти плодов; 3) извлечение масла из семян; 4) получение препарата витамина Р.

Получение сока. Ягоды облепихи на инспекционном конвейере 1 подвергаются проверке. При этом удаляют гнилые и пораженные ягоды, а также посторонние примеси. На конвейере ягоды проходят паровую бланшировку 2. Затем ягоды элеваторов 3 через сборник 4 подают в дробилку 5 и вальцовый пресс Яна 6 для отжима сока. Сок поступает на сито-трясучку 7, предотвращающее попадание в сок выжимок, а затем в сборник 8. Насосом 9 сок подают в напорный сборник 10, а из него — в сепаратор 11 для выделения масла. Сок из сепаратора поступает в сборник 12, далее насосом 13 подается в смесители 14, где смешивается с анионитом ЭДЭ-10 П в количестве 5% к массе сока, и насосом 15 подается в фильтр-пресс 16. Из фильтр-пресса сок поступает в сборник 17 и далее на линию розлива сока, состоящую из разливного автомата 18, укупорочного автомата 19, автомата для инспекции 20 системы Бартенёва производительностью 3000 бутылок в час, автомата для этикетирования 21. Мойка бутылок производится в бутылкомоечном автомате 22 при температуре воды 25—30 °С и щелочности раствора 1—2%. Анионит с фильтр-пресса 16 направляют на регенерацию. Масло из мякоти облепихи из сепаратора 11



поступает в сборник 23 и нитч-фильтр 24, затем в сборник 25. Из него масло разливают во флаконы через наполнитель 26. Укупорку и этикетировку флаконов осуществляют на конвейере 27.

Сушка жом. Жом после пресса Яна 6 подается шнеком в сборник 28, затем насосом или элеватором — в напорный сборник, вакуум-вальцовую сушилку 29 для высушивания до содержания 90% сухих веществ. Сухой жом поступает в дробилку 30 и после раздробления комьев попадает в сборник 31 и сепаратор 32 (типа зернового). В сепараторе семена отделяются от мякоти и поступают в сборник 33, а мякоть — в сборник 34.

Извлечение масла из мякоти плодов. Мякоть плодов поступает в дробилку 35 для измельчения в порошок, который направляется в сборник 36 и далее на экстракцию и экстракционный аппарат 37, снабженный холодильником-конденсатором 38, испарителем 39 и сборником 40. Экстракцию ведут 4—5-кратным количеством хлористого метилена при температуре около 40 °С. В испарителе отгоняют растворитель, а затем масло из испарителя переводят в вакуум-аппарат 41 для отгонки в среде углекислоты остатков хлористого метилена при добавлении небольшого количества воды (под вакуумом при давлении 650—700 мм рт. ст.). Из вакуум-аппарата масло спускают в сборник 42, а из него направляют на расфасовку.

Извлечение масла из семян облепихи. Масло из семян выделяют отдельно из-за его специфических лечебных свойств. Семена измельчают в дробилке 43 в порошок, который направляют в сборник 44 и далее в экстракционный аппарат 45, снабженный холодильником 46, испарителем 47 и сборником 48. Экстракцию ведут хлористым метилом, направленным из сборника 49. Остатки растворителя из экстракта отгоняют в вакуум-аппарате 50 в присутствии воды под вакуумом, масло спускают в сборник 51 и направляют на расфасовку.

Получение концентрата витамина Р. Из шрота мякоти плодов в экстракторе 37 отгоняют растворитель. Сухой шрот направляют в сборник 52, а из него

на экстракцию 60% спиртом, добавляемым в 5—6-кратном количестве к массе сухого шрота, в экстрактор 53, снабженный холодильником 54, испарителем 55 и приемником 56. В испарителе отгоняют спирт, концентрат насосом 57 подают в сборник 58, а из него — на вакуум-вальцовую сушилку 59. Сухой концентрат измельчают в дробилке 60 в порошок, который поступает в сборник 61. Из него концентрат витамина Р поступает либо на расфасовку в виде порошка, либо на таблетирование с наполнителем-сахаром.

Использование шрота. Из шрота плодовой мякоти и семян отгоняют растворитель в экстракторах 53 и 45. Шрот выгружают в приемники 62, 63, подсушивают в сушилке 64 и направляют в сборник 65 для расфасовки.

По схеме Шнайдемана при экстракции хлористым метиленом выход масла достигает 95%, а каротина — 96% вместо 80—85% и 78—88% соответственно при экстракции подсолнечным маслом.

Препарат *Oleum Hipporheae* представляет собой маслянистую жидкость оранжево-красного цвета с содержанием суммы каротиноидов (в пересчете на β -каротин) не менее 1,8 г/л, кислотность не более 14,5.

Область медицинского использования облепихового масла широкая; его применяют при лучевой терапии рака пищевода, лечении ожогов, пролежней, лучевых поражений кожи, в гинекологической практике.

ГЛАВА 19

СУММАРНЫЕ ОЧИЩЕННЫЕ (НОВОГАЛЕНОВЫЕ) ПРЕПАРАТЫ

Под новогаленовыми понимаются водноспиртовые, спиртохлороформные и другие экстракционные препараты, содержащие сумму действующих веществ, специфичную для данного растительного лекарственного сырья. С этой целью полученные вытяжки максимально освобождают от всех сопровождающих веществ, которые для данного типа препаратов являются излишними и условно могут считаться балластными¹. Очистка вытяжек от балластных веществ производится как можно бережнее, без применения сильных химических реагентов или высокотермических процессов, с таким расчетом, чтобы препарат сохранил свою нативность, т. е. природное состояние действующих веществ, находящихся в растении. Выпускаются новогаленовые препараты биологически стандартизованными, т. е. с содержанием определенного количества единиц действия или действующих веществ в 1 мл или в 1 г.

Новогаленовые препараты, таким образом, существенно отличаются от обычных галеновых препаратов почти полным отсутствием сопровождающих веществ, в связи с чем по своему фармакологическому действию они приближаются к химически чистым веществам. По этой причине новогаленовые препараты могут применяться для инъекций. С галеновыми препаратами их роднит сложность комплекса действующих веществ.

Способы очистки растительных извлечений,
применяемые для выделения суммы действующих веществ

Использование специфических экстрагентов

При производстве галеновых препаратов применяются экстрагенты широкого спектра (вода, спиртоводные смеси), извлекающие, кроме основных веществ, также в большем или меньшем количестве сопровождающие вещества. В самой сущности галеновых препаратов, как уже отмечалось, заложена мысль, что эти сопровождающие вещества не являются балластными, а играют определенную роль в лечебном эффекте препарата. В связи с этим галеновые препараты проходят только первичную очистку — осветление и частичное удаление сопровождающих веществ с целью повышения устойчивости при хранении.

¹ Эти «балластные» вещества при комплексной переработке сырья в свою очередь могут явиться источником других суммарных препаратов.

Совершенно по-другому обстоит дело при производстве новогаленовых препаратов, когда лечебное действие рассчитано на чистые вещества и все, что их сопровождает, должно быть удалено. Очевидно, в этих случаях экстрагенты должны быть с максимально узким спектром и извлекать как можно меньше балластных веществ или, наоборот, извлекать только их с тем, чтобы потом извлечь из сырья нужные действующие вещества. В связи с этим при производстве новогаленовых препаратов нашел применение круг органических экстрагентов и растворителей, последовательность использования которых зависит от особенностей сырья и природы комплекса действующих веществ.

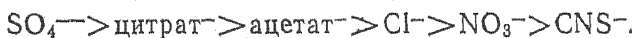
Денатурация

Почти во всякой растительной вытяжке имеются белки. Это сложнейшие органические соединения, весьма чувствительные к воздействию самых различных внешних факторов (нагрев, УФ-радиация, ультразвук и др.). Под воздействием указанных факторов белки видоизменяются, образуют осадки. Этот процесс называется денатурацией белков. Процесс денатурации необратим. Этим свойством пользуются для очистки растительных вытяжек от белков. Если вытяжку кипятить, то денатурированный белок выделится в виде осадка, который отделяют фильтрацией. Кипячение позволяет освободиться только от белков.

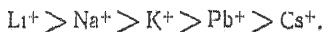
Высаливание

Высаливание заключается в том, что под действием значительных количеств насыщенного раствора сильного электролита высокомолекулярные природные соединения (белки, камеди, слизи, пектины) выпадают из вытяжек в осадок. Это происходит потому, что при добавлении в вытяжку раствора электролита образующиеся ионы электролита гидратируются, отнимая воду у молекул биополимера. Исчезает защитный гидратный слой молекул биополимера. Наблюдаются слипание частиц и осаждение биополимера. Высаливание довольно широко применяется для очистки белковых лекарственных препаратов, например пепсина. Термин «высаливание» получил название от процесса осаждения белков при добавлении к их растворам хлорида натрия.

Необходимо иметь в виду, что различные соли обладают разным высаливающим свойством, которое объясняется способностью анионов и катионов к гидратации. Высаливающая способность электролитов зависит в основном от анионов. Анионы по своей высаливающей силе располагаются в следующий лиотропный ряд.



Для катионов имеется такой же лиотропный ряд:



Наибольшей высаливающей активностью обладает Li_2SO_4 , однако обычно для этой цели используют хлорид натрия, который дешевле.

Спиртоочистка

Механизм спиртоочистки аналогичен механизму высаливания. При добавлении к вытяжкам, обремененным биополимерами, спирта образуется осадок биополимеров. Спирт является сильногидрофильным веществом; при добавлении к водному раствору биополимеров он отнимает у их молекул защитную гидратную оболочку и при этом сам

гидратируется. Спиртоочистка находит широкое применение при получении галеновых препаратов, причем эффект частичной очистки от биополимеров достигается уже в процессе экстракции сырья, если применяется в качестве экстрагента спирт концентрации не ниже 70%.

Диализ и электродиализ

Явления диализа и электродиализа находят некоторое применение при очистке растительных вытяжек. Диализ основан на свойствах молекул биополимеров, имеющих большие размеры, не проходить через полупроницаемые мембраны, в то время как вещества с меньшими размерами молекул проходят через них довольно свободно. Для диализа используют пленки из желатина, целлофана, коллодия, нитроцеллюлозы.

Процесс диализа протекает обычно довольно медленно. Диализ ускоряется при повышении температуры, увеличении площади диализа и приложении электрического тока. В последнем случае наблюдается явление электродиализа, которому подвержены в основном вещества, распадающиеся на ионы.

Простейшая установка для электродиализа состоит из ванны, разделенной двумя полупроницаемыми перегородками на три отсека. В крайние отсеки опущены катод и анод, в средний отсек наливается диализуемая вытяжка. Катионы под действием электрического тока движутся через полупроницаемые перегородки к аноду, анионы — к катоду. В среднем отсеке остаются вещества, которые не проходят через полупроницаемые перегородки. В процессе работы периодически или непрерывно производится отвод вытяжки растворов продиализированных веществ.

Сорбция

Методы очистки природных веществ сорбцией сейчас развиты очень широко. Сорбцией вообще называется процесс поглощения газов, паров, растворенных веществ твердыми и жидкими поглотителями. Различают несколько видов сорбции.

Адсорбция — поглощение вещества на поверхности сорбента. Поверхность сорбента обычно очень велика, так как на ней имеется огромное количество пор. Так, поверхность 1 г активированного угля имеет площадь, равную 600—1000 м². Процесс адсорбции имеет селективность и позволяет адсорбировать определенные вещества из раствора.

Абсорбция — поглощение вещества всем объемом твердой или жидкой фазы. Абсорбцию используют, например, при получении эфирных масел. При получении эфирных масел анфлеражем цветы помещают в закрытый сосуд над жиром, который всей своей массой абсорбирует эфирное масло.

Хемосорбция — поглощение веществ с образованием химических соединений. К хемосорбции относится ионный обмен.

В производстве новогаленовых препаратов чаще используется адсорбция, чем абсорбция. Процесс адсорбции протекает следующим образом. Вытяжку пропускают через колонку с адсорбентом. Высокомолекулярные примеси довольно прочно оседают обычно в верхней части колонки на адсорбенте. Так как они сильно загрязняют адсорбент, от них стараются освободиться еще до адсорбции с помощью спиртовой или других видов очистки. Затем на адсорбенте адсорбируются либо действующие вещества, либо примеси; все остальное проходит через колонку с током растворителя. Затем, в случае необходи-

мости, действующие вещества элюируют, т. е. вымывают другим подходящим растворителем, и получают раствор очищенных веществ.

Адсорбент имеет ограниченную поглонительную способность, поэтому процесс адсорбции ведут до полного насыщения адсорбента.

Процессы адсорбции сопровождаются выделением тепла (чаще всего), поэтому снижение температуры благоприятно для сорбции, повышение — для обратного процесса, т. е. десорбции. Резкую границу между отдельными видами сорбции провести нельзя, поэтому при адсорбции наблюдаются элементы всех видов сорбции.

Адсорбция происходит вследствие взаимодействия сил межмолекулярного притяжения в неполярных адсорбентах и силами электрического взаимодействия в полярных адсорбентах. Например, адсорбция на активированном угле объясняется межмолекулярными силами, на силикагеле больше сказывается электрическое притяжение. Обычно вещество на адсорбенте адсорбируется в виде тонкого мономолекулярного слоя, и естественно, его количество зависит от поверхности адсорбента.

Движущей силой процесса адсорбции является разность между равновесной концентрацией адсорбируемого вещества и его рабочей концентрацией. Чем больше разность концентраций, тем активнее идет процесс адсорбции.

Количество адсорбируемого вещества g находят из уравнения массопередачи:

$$g = \beta \Delta C \tau F,$$

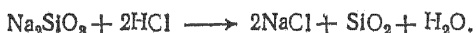
где β — коэффициент массопередачи при адсорбции; ΔC — движущая сила (разность концентрации); F — поверхность; τ — время.

Адсорбенты. К адсорбентам относятся высокодисперсные тела с большой наружной (непористые) или внутренней (пористые) поверхностью, на которой проходит адсорбция веществ из газов или растворов. Адсорбенты делят на две группы: а) непористые, например сажа, тонкоизмельченные порошки типа глины; б) пористые — силикагель, активированный уголь, некоторые глины, инфузورные земли.

Из адсорбентов широкое распространение получил активированный уголь. Получают его преимущественно из угля твердых древесных пород путем активации при 800—10 000 °С. При этом смолы и продукты неполного сгорания, заполнившие поры исходного угля, частично сгорают или частично улетучиваются, в результате чего образуется много пор. Удельная поверхность активированного угля может достигать 1000 м²/г при диаметре микропор от 3 нм.

Уголь является гидрофобным адсорбентом и почти не адсорбирует воду. Поэтому он может использоваться для очистки вытяжек, легко адсорбирует на себе малогидрофильные вещества типа пигментов и др.

Кроме активированного угля, при проведении адсорбции применяют силикагель, который получают из растворимого стекла:



Осадок двуокиси кремния высушивают, измельчают и прокаливают. При прокаливании образуется большое количество пор. Так, как силикагель гидрофобен, он малоприменителен для сорбции из водных растворов вследствие адсорбции молекул воды и поэтому применяется для адсорбции из гидрофобных растворителей — хлороформа, эфира, которые силикагель не адсорбирует.

Широко применяется также окись алюминия, которую получают из солей алюминия при воздействии щелочей.

В ряде случаев используют различные глинистые минералы (например, бентониты).

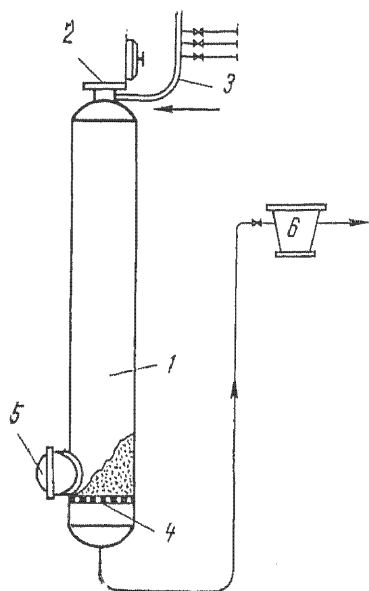


Рис. 106. Адсорбер периодического действия. Объяснение в тексте.

Аппараты для адсорбции. Различают адсорберы: а) периодического и б) непрерывного действия.

Простейшим адсорбером периодического действия является колонка с адсорбентом (рис. 106). Этот адсорбер представляет собой вертикальный цилиндрический сосуд 1 высотой 6—10 м и диаметром 0,6—1,2 м. Адсорбент загружают в аппарат через горловину 2 с крышкой. Для выгрузки имеется люк 5. Уголь высыпает на решетку 4, на которой помещены металлическое сито и холст. Раствор, поступающий на фильтрацию, подается через трубку 3, к которой присоединены патрубки с вентилями. По этим патрубкам подаются растворы различной цветности. По мере того как поверхность угля насыщается красителями, направляют растворы с более высокой цветностью. Это позволяет более полно использовать адсорбционную способность угля. Обесцвеченный раствор по трубке направляется в контрольный тканевый фильтр 6, в котором удерживаются увлеченные ку-

сочки угля. Производительность такого адсорбера составляет 2—4 л/мин на 1 т угля, загруженного в колонку.

Простейшим адсорбентом непрерывного действия является батарея из нескольких колонок. Раствор проходит через первый адсорбер, очищаясь от примесей или, наоборот, отдавая адсорбенту действующие вещества. Как только через колонку начинает проходить окрашенная вытяжка или вытяжка с действующими веществами, подключают другую колонку. Очищенную вытяжку отставляют, а в первой колонке либо меняют адсорбент, либо производят промывку и десорбцию.

В последнее время для адсорбции начали применять аппараты, работающие на принципе псевдосжижения. Адсорбция в таком аппарате производится в состоянии «кипения» под действием подающегося снизу раствора.

Ионный обмен. В основе ионного обмена лежит реакция обмена ионами между неподвижным твердым ионообменным сорбентом и растворенным в растворителе веществом. Известны два типа ионообменных сорбентов: анионообменники — аниониты, обменивающие анионы, и катионообменники — катиониты, обменивающие катионы.

Пропустив через ионит растительную вытяжку, можно адсорбировать на ионите действующие вещества, а балластные вещества при этом будут проходить свободно через иониты. Затем с ионита снимаются действующие вещества при воздействии растворов кислот и щелочей. Ионным обменом можно очищать органические и неорганические кислоты и основания. На ионном обмене мы уже останавливались при деминерализации воды.

Жидкостная экстракция

Жидкостная экстракция широко используется при очистке новогаленовых препаратов и при получении чистых природных веществ. В основе жидкостной экстракции лежит переход вещества из одной жидкости (раствора) в другую, не смешивающуюся с первой. При жид-

Коэффициент распределения $K = \frac{C_1}{C_2}$, который показывает отношение содержаний вещества в обеих фазах при равновесии системы. Коэффициент распределения зависит прежде всего от растворимости вещества в каждой фазе. Если вещество очень хорошо растворимо в фазе B , а в фазе A — хуже, то большее количество вещества перейдет в фазу B .

В процессе жидкостной экстракции возникает всегда тройная система: фаза А, фаза В и экстрагируемое вещество. Расчет тройных систем сложен. Он обычно проводится с помощью треугольных (триангулярных) диаграмм (рис. 107). В этой диаграмме компоненты тройной системы А, В и С представлены точками, лежащими в вершинах равностороннего треугольника, причем длина каждой стороны принята за 100%. Состав тройной смеси определяется точкой М, лежащей внутри треугольника. Точки, лежащие на сторонах треугольника, выражают составы бинарных смесей. Состав тройной смеси определяется длиной отрезков, проведенных параллельно сторонам треугольника до пересечения с ними. Так, точка М характеризует тройную смесь, состоящую из 35% компонента А, 25% компонента В и 40% компонента С.

С помощью треугольной диаграммы можно определить составы трехкомпонентной смеси жидкостей при изменении содержания в ней того или иного компонента. Так, если в смеси, соответствующей точке M , будет увеличиваться содержание компонента B , то по мере его добавления составы образующихся растворов будут изображаться на диаграмме точками, лежащими на прямой MB и тем более близкими к вершине B треугольника, чем богаче становится смесь компонентом B . Если же извлекать из смеси компонент B , то ее составам будут соответствовать точки, лежащие на прямой MD и тем ближе к стороне AC треугольника, чем меньше становится компонента B в смеси. В смесях всех составов, отвечающих точкам, которые лежат на прямой

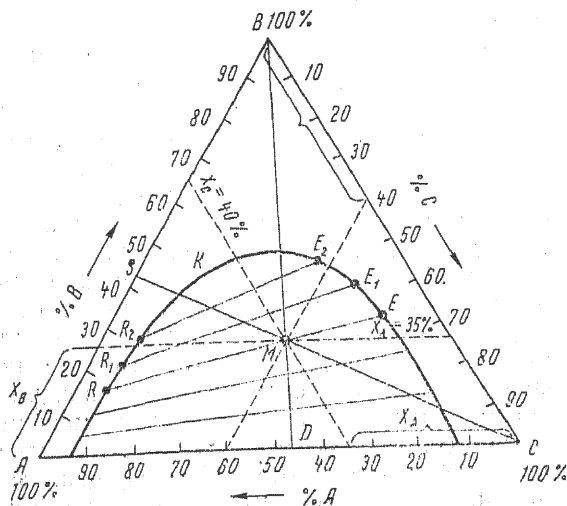


Рис. 107. Треугольная диаграмма для расчета тройных систем. Объяснение в тексте.

BD , при изменении содержания компонента B отношение количества остальных двух компонентов A и C будет оставаться неизменным.

Пусть вершина A треугольника соответствует исходному растворителю, вершина B — распределяемому веществу, вершина C — экстрагенту. Обозначим точкой S на стороне AB треугольника состав исходной (двухкомпонентной) смеси. В процессе экстракции исходная смесь сначала смешивается с экстрагентом. Процесс смешения изображается CS , причем положение точки M , отвечающей составу смеси, зависит от соотношения количеств смешиваемых компонентов A , B , C и находится из пропорции:

$$\frac{g_A + g_B}{g_C} = \frac{CM}{MS}.$$

В этом выражении g_A , g_B , g_C — количества компонентов A , B , C в смеси, а CM и MS — длины отрезков прямой CS .

Полученная смесь расслаивается на две фазы: на экстракт E — раствор, обогащенный распределяемым компонентом B , и на рафинат R — раствор, обедненный компонентом B , причем составы экстракта и рафината находятся в равновесии друг с другом. Линия, соединяющая точки равновесия составов экстракта и рафината, называется хордой равновесия, или конодой.

Наклон хорд равновесия определяется величиной коэффициента распределения K_p , причем для процесса, показанного на рис. 108, $K > 1$. При $K_p < 1$ хорды равновесия наклонены в обратном направлении, при $K_p = 1$ хорды будут параллельны стороне AC треугольника.

Если содержание компонента B в смеси будет изменяться, равновесные составы рафината и экстракта будут лежать в концах других хорд равновесия. Так, при добавлении компонента B к смеси, изображенной точкой M , составы рафината и экстракта будут перемещаться на конце хорд R_1E_1 , R_2E_2 и т. д. При добавлении некоторой новой порции компонента B поверхность раздела между фазами исчезает и система становится однофазной (гомогенной). При этом хорда равновесия превращается в точку K , которая называется критической.

Положение хорд равновесия определяют опытным путем. Концы хорд равновесия соединяют так называемой бинодальной кривой. Область, ограниченная этой кривой, соответствует двухфазным (расслаивающимся) системам и является рабочей частью треугольной диаграммы. Область диаграммы, лежащая вне этой кривой, соответствует гомогенной системе и поэтому для расчета процессов экстракции неприменима.

Жидкостная экстракция может идти ступенчато и непрерывно. Ступенчатую экстракцию можно разделить на одноступенчатую — экстракция проводится в одном аппарате, многоступенчатую — экстракция проводится в нескольких аппаратах. Многоступенчатая экстракция может быть проточной и противоточной.

Аппаратура для жидкостной экстракции может работать на принципе и использовании гравитации и механического перемешивания. В гравитационных аппаратах используется разность плотностей растворителей разных фаз. На принципе гравитации работают различные насадочные колонки, которые могут быть с ситчатыми тарелками — перфораторами, полочного типа, распылительные и других конструкций. Из аппаратов с механическими перемешивателями нашли применение колонки с мешалкой и центробежные экстракторы, использующие центробежную силу для смешения и разделения фаз.

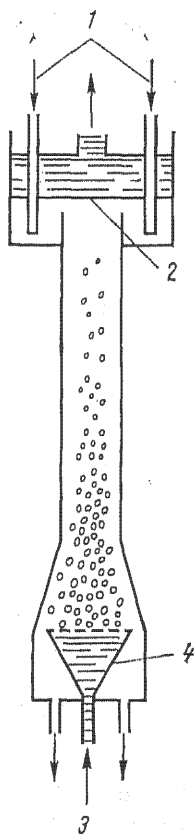
Распылительные экстракторы. Распылительный экстрактор представляет собой полую колонку, заполненную одной из жидкостей — сплошной фазой. На рис. 108 показан экстрактор, в котором сплошной фа-

зой является тяжелая жидкость. Для создания большей поверхности контакта фаз другая жидкость распыляется при помощи распределительного устройства в сплошной фазе. На определенном уровне капли дисперсной фазы сливаются и образуют слой, отделенный от сплошной фазы поверхностью раздела. Сверху и снизу экстракционная колонка расширена, что способствует лучшему отстаиванию фаз.

Экстракторы с тарелками-перегородками. В таких колонках (рис. 109) для уменьшения обратного перемешивания и для турбулизации потоков фаз установлены перегородки в виде чередующихся друг с другом плоских дисков (или тарелок) и колец. Расстояние между перегородками 75—150 мм и более. Контакт между фазами осуществляется при обтекании перегородок дисперсной фазой в виде тонкой пленки (при коалесценции капель) и при движении капель дисперсной фазы в пространстве между перегородками.

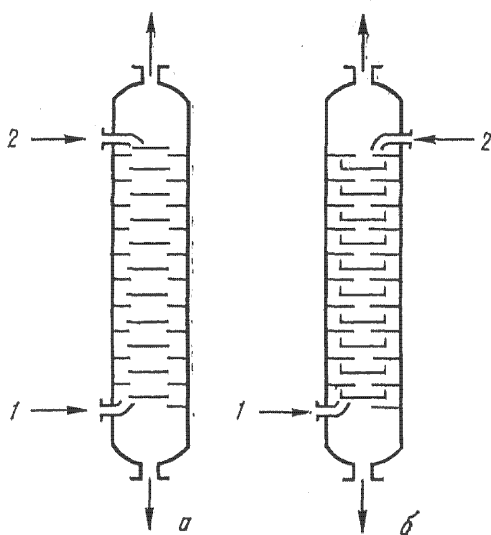
Пульсационные экстракторы. Пульсационный экстрактор (рис. 110) представляет собой колонну с ситчатыми тарелками для перетока сплошной фазы. В колонке при помощи специального механизма (пульсатора) жидкости сообщаются пульсации — колебания небольшой амплитуды (10—25 мм) и определенной частоты. В качестве пульсатора чаще всего используют бесклапанный поршневой насос, присоединяемый к днищу колонны или к линии подачи легкой жидкости. При сообщении жидкости пульсаций происходит многократное тонкое диспергирование одной из фаз, что обуславливает интенсивную массопередачу.

Центробежные экстракторы. Наиболее распространен центробежный экстрактор, показанный на рис. 111. Корпус аппарата представляет



▲ Рис. 109. Экстрактор с тарелками-перегородками.

1 — легкая жидкость; 2 — тяжелая жидкость; а — колонка с дисковидными перегородками; б — колонка с тарелковидными перегородками.



◀ Рис. 108. Распылительный экстрактор.

1 — тяжелая жидкость; 2 — поверхность раздела фаз; 3 — легкая жидкость; 4 — распределительное устройство.

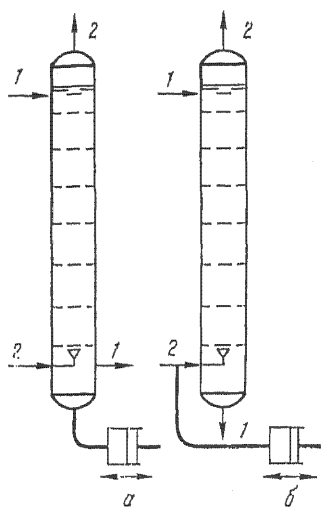


Рис. 110. Пульсационный экстрактор.

1 — тяжелая жидкость; 2 — легкая жидкость; а — пульсатор присоединен к днищу колонки; б — пульсатор присоединен к трубопроводу для подачи легкой жидкости.

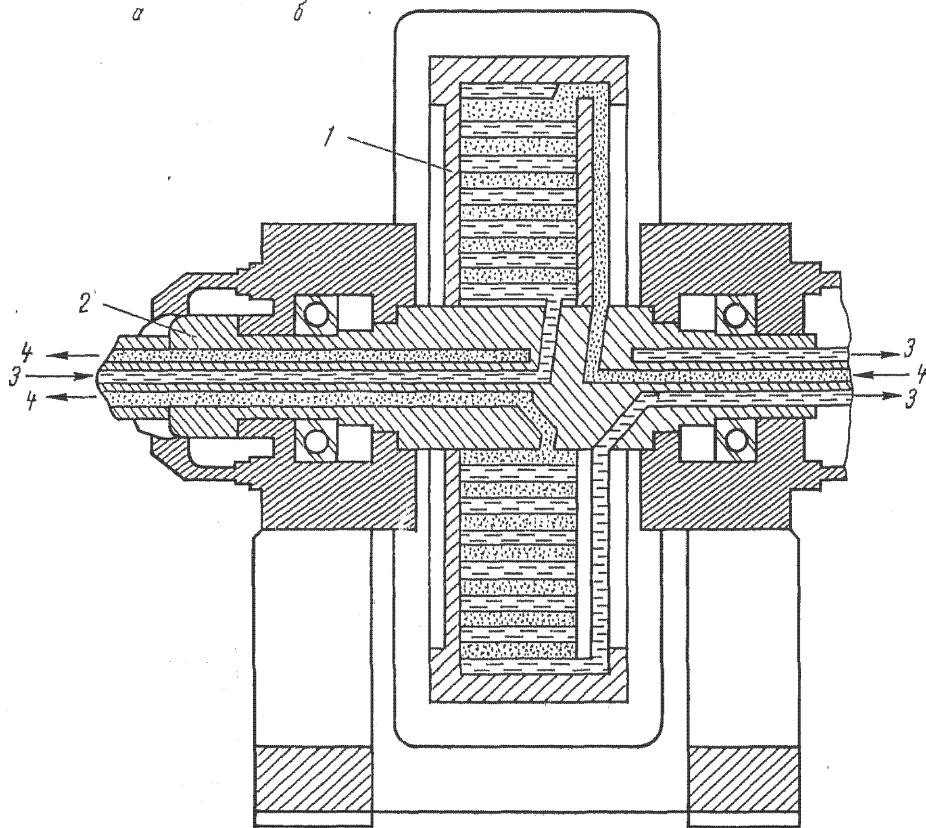


Рис. 111. Центробежный экстрактор.

1 — барабан; 2 — вал; 3 — тяжелая жидкость; 4 — легкая жидкость.

собой цилиндрический барабан 1, быстро вращающийся на горизонтальном валу 2 (1500—5000 об/мин). Внутри барабан разделен спиральной перфорированной перегородкой 3 на каналы 4 прямоугольного сечения. Контактующие жидкие фазы подают с помощью насосов через вал по обособленным каналам, тяжелая жидкость подводится

к периферии барабана. В барабане жидкости движутся противотоком, они многократно смешиваются, главным образом при истечении через отверстия в перегородке, и разделяются под действием центробежных сил. Рафинат и экстракт удаляются также через обособленные каналы вала. Аппараты этого типа отличаются высокой интенсивностью разделения.

Номенклатура и технология производства

Многие новогаленовые препараты в настоящее время являются официальными и включены в ГФХ. Наряду с ними наша промышленность изготавляет ряд новых препаратов, которые нормируются ВФС. Значительное количество новогаленовых препаратов вырабатывается из лекарственных растений, содержащих гликозиды и прежде всего гликозиды сердечной группы (горицвет, ландыш, наперстянка). Новогаленовых препаратов, содержащих действующие вещества другой природы (алкалоиды, флавоноиды, кумарины и др.), имеется пока немного, хотя в последнее время заметно увеличился объем исследований и в этом направлении.

Препараты сердечных гликозидов

ПРЕПАРАТЫ ГОРИЦВЕТА. Адонизид (Adonisidum). Препарат предложен Ф. Д. Зильберг (ВНИХФИ). Извлечения проводят в аппарате типа Сокслета. Экстрагентом является смесь, состоящая из 95 объемных частей хлороформа и 5 объемных частей спирта. После истощения сырья в экстракторе полученное извлечение упаривают в котле с паровой рубашкой до небольшого объема, добавляют воду в количестве, равном массе травы, и продолжают отгонку остатков хлороформа и спирта, в заключение удаляя их под вакуумом. Водный раствор гликозидов переводят в седиментатор, дают отстояться взвешенным примесям, после чего декантируют и фильтруют через нутч-фильтр или бумагу со слоем окиси алюминия толщиной 1—1,5 см. Очищенная таким образом вытяжка пригодна не только для внутреннего применения (как раньше адонилен), но и для инъекций. После стандартизации и доведения активности препарата до 23—27 ЛЕД (или 2,7—3,5 КЕД) в 1 мл его ампулируют по 1 мл с добавлением в качестве консерванта 0,5% хлорэтана или фасуют в склянки из темного стекла по 15 мл, добавляя в этом случае 20% спирта и 0,5% хлорэтана.

Адонизид содержит сердечные гликозиды, в числе которых основным является адонитоксин, гидролизующийся на адонитоксигенин и L-рамнозу. Известно также присутствие цимарина и К-строфантина. Список Б. Сердечное (кардиотоническое) средство.

Для производства кардиовалена используется концентрат адонизида с содержанием 85 ЛЕД. Список А.

Адонизид — препарат с относительно значительным количеством сопутствующих веществ, наличие которых обуславливает необходимость изготовления и применения его только в виде раствора. В 1965 г. Н. А. Бугрим и Д. Г. Колесников (ХНИХФИ) предложили «сухой адонизид», представляющий собой желтоватый порошок, негигроскопичный, стойкий при хранении в обычных условиях. Биологическая активность препарата 18 000—20 000 ЛЕД в 1 г.

Получение этого препарата основано на существующей технологии производства адонизида с добавлением нескольких стадий очистки. Сухой адонизид может употребляться в лекарственных формах вместо жидкого адонизида и сухого концентрата горицвета с соответствующим пересчетом, а также в виде таблеток по 0,1 г с содержанием препарата 0,00075 г и в виде ампулированного раствора по 1 мл.

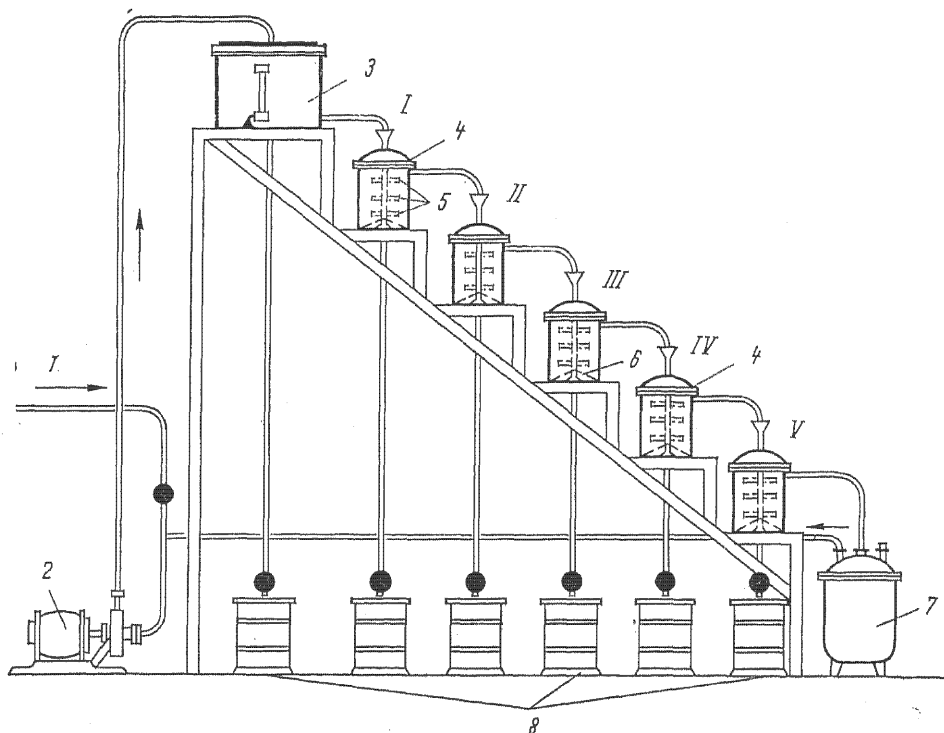


Рис. 112. Схема перфорационной установки.

1 — трубопровод; 2 — насос; 3 — бак; 4 — крышка; 5 — решетка-аппарат; 6 — перфорационная воронка; 7 — вакуум-аппарат; 8 — сборник.

ПРЕПАРАТЫ НАПЕРСТЯНКИ. Гитален (Gitalenum). Препарат вырабатывается из листьев наперстянки пурпурной (*Digitalis purpurea*) или крупноцветной (*D. grandiflora*). Производственный процесс базируется на способности одного из основных действующих веществ — гликозида гиталина (в виде гликотанноида) легко растворяться в воде, разведенном спирте и хлороформе. Поэтому измельченные листья экстрагируют 25% спиртом (по первоначальной прописи — водой). Полученную вытяжку упаривают в вакууме до небольшого остатка и перфорируют хлороформом. Перфоратор (рис. 112) представляет собой одну из конструкций аппарата для жидкой экстракции, работающего на гравитационном принципе с патрубками для вывода жидкости из нижней и верхней частей сосуда. Внутри сосуда находится труба, которая внизу заканчивается ситчатым воронкообразным расширением. Имеются и другие конструкции перфораторов (например, с ситчатыми дисками и др.). В перфоратор наливают хлороформ, после чего в трубу подают гущенную вытяжку, которая стекает вниз в воронку и вследствие того, что она легче хлороформа, мелкими струйками поднимается вверх через весь слой хлороформа. В связи с тем что хлороформа значительно больше, чем водной вытяжки, а гликозиды легче растворимы в хлороформе, происходит их перераспределение между водой и хлороформом. После того как водная жидкость, скопившаяся над хлороформом, достигнет верхнего патрубка, она переливается во второй перфоратор для повторного извлечения. Жидкостная экстракция обычно производится в батарее из 4—5 перфораторов до полного извлечения гликозидов из водной жидкости. Перфорацией удается освободиться от балластных веществ (белки, слизи и др.), поскольку они в

хлороформе нерастворимы. Объединенную хлороформную вытяжку нейтрализуют гидрокарбонатом натрия и обезвоживают прокаленным сульфатом натрия, после чего через фильтр-грибок засасывают в вакуум-аппарат. После отгонки 80—85% хлороформа в вакуум-аппарат засасывают воду в количестве, равном исходной массе листьев наперстянки, и нацело отгоняют хлороформ. При этом гликозиды переходят в водный раствор, а в виде взвеси остаются примеси, удерживаемые хлороформом. Раствор фильтруют, после чего устанавливают его биологическую активность, которую проводят с одновременным добавлением 20% спирта и 0,5% хлорэтана в качестве консервантов. Фасуют в склянки из оранжевого стекла по 15 мл.

Препарат представляет собой прозрачную бесцветную или слегка желтоватую жидкость со слабым своеобразным запахом, горького вкуса, нейтральной или очень слабой щелочной реакции. Содержит сумму гликозидов. В 1 мл содержит 4,4—5,6 ЛЕД (0,7—0,9 КЕД), что соответствует активности 0,1 порошка листьев наперстянки. Принимают внутрь каплями при хронической недостаточности кровообращения. Кумулятивное действие выражено слабо. Список Б. При хранении на свету мутнеет и желтеет.

Кордигит (Cordigitum). Первый отечественный новогаленовый препарат пурпурной наперстянки, вырабатываемый в виде порошка и выпускаемый в виде таблеток. Предложен Харьковским НИХФИ. Кордигит содержит сумму гликозидов и потому обладает меньшим кумулятивным свойством, чем чистые гликозиды наперстянки, и меньше раздражает желудочно-кишечный тракт.

Измельченные листья красной наперстянки заливают в экстракторе восьмикратным количеством 2,5% водного раствора ацетата свинца и настаивают в течение 12—24 ч. При этом в водную вытяжку переходят гликозиды, а белки, дубильные вещества и другие балластные вещества осаждаются ацетатом свинца прямо в клетке и остаются в растительном материале. Вытяжку сливают в сборник и сырье в экстракторе промывают таким количеством воды, чтобы общее количество вытяжки составляло примерно десятикратное количество по отношению к обработанному сырью. Для осаждения избытка ацетата свинца прибегают к сульфату натрия, концентрированный водный раствор которого прибавляют после предварительной нейтрализации вытяжки сухим гидрокарбонатом натрия (по лакмусу).

Отстоявшуюся и профильтрованную вытяжку подвергают жидкостной экстракции дихлорэтаном в батарее из 5 перфораторов. Водная жидкость как более легкая проходит через дихлорэтан снизу вверх и последовательно переходит самотеком из перфоратора в перфоратор, освобождаясь под конец полностью от гликозидов. Необходимо указать, что гликозиды красной наперстянки в дихлорэтано растворяются лучше, чем в воде. Перфорирование проводят до максимального насыщения дихлорэтана гликозидами. По мере этого насыщения выключают перфоратор за перфоратором и дихлорэтановые извлечения спускают в сборник. Здесь смеси дают отстояться, после чего дихлорэтановое извлечение отделяют от водного слоя. Извлечение далее обезвоживают прокаленным сульфатом натрия и после отстаивания засасывают в вакуум-аппарат фильтром-грибком. Дихлорэтан отгоняют при 40—45°C, кубовый остаток пропускают через нутч-фильтр, промывая осадок на фильтре несколько раз дихлорэтаном. Для удаления смолистых веществ сгущенное дихлорэтановое извлечение несколько раз промывают 10% водным раствором гидрокарбоната натрия, после чего его высушивают сухим сульфатом натрия. После отделения и промывки его на фильтре дихлорэтаном фильтрат тонкой струей подают в бачок с авиационным бензином (или петролейным

эфиром) непрерывно работающей мешалкой. Выпавший в виде взвеси технический кордигит спускают на фильтр, где его промывают бензином, после чего высушивают на стеклянных пластинках в сушильном шкафу при температуре 20—25°C. Высушенный осадок ввиду его гигроскопичности сразу помещают в стеклянные банки.

Технический кордигит — порошок от желтого до светло-кремового цвета. Для получения чистого препарата порошок растворяют в воде в концентрации 1 : 1000. При этом часть балластных веществ остается в виде взвеси и их отделяют фильтрованием. Водную вытяжку несколько раз экстрагируют хлороформом, количественно переводя кордигит в хлороформный раствор. Хлороформные вытяжки сливают вместе и фильтруют. Из фильтрата отгоняют хлороформ при температуре 35—40°. Сгущенный хлороформный остаток промывают 10% раствором натрия гидрокарбоната (освобождают от остатка смол), после чего высушивают сухим натрия сульфатом. После фильтрования кордигит выделяют из хлороформа бензином (или петролейным эфиром). Выпавший чистый кордигит собирают на фильтре, промывают бензином и высушивают на стеклянных пластинках в сушильном шкафу при температуре 30—35°. Высушенный кордигит сохраняют в стеклянных банках в эксикаторах над серной кислотой. Кордигит выпускается в таблетках по 0,0008 г, что соответствует 0,1 г листьев наперстянки.

Дигален-нео (Digalen-neo). Этот препарат, предложенный Институтом фармакохимии АН Грузинской ССР, вырабатывается из листьев ржавой наперстянки (*Digitalis ferruginea* L.) и представляет собой спиртовое извлечение, содержащее сумму гликозидов этого вида наперстянки. В зависимости от степени очистки различают: 1) дигален-нео для подкожного и внутримышечного введения, выпускаемый в ампулах и консервированный 30% глицерина; 2) дигален-нео для внутреннего употребления во флаконах, консервированный 30% глицерина и 0,3% хлорэтана.

Измельченные листья экстрагируют 80% спиртом. Из полученной вытяжки в вакуум-аппарате отгоняют спирт (при температуре не выше 60°C) до получения сиропообразного остатка. Затем в аппарат засасывают воду в количестве около 75% от массы листьев и продолжают отгонку до полного удаления спирта. Остаток количественно переводят в отстойник, разбавляют водой и жидкости дают отстояться от хлорофилла и других выделившихся балластных веществ. Для полного удаления хлорофилла, дубильных веществ и других балластных веществ к слитой от осадка жидкости прибавляют в небольшом избытке раствор свинца ацетата основного, смесь перемешивают и оставляют отстаиваться в течение 24 ч. Отстоявшуюся жидкость сливают в эмалированный котел с паровой рубашкой, осадок переводят на нутч-фильтр и промывают несколько раз водой, принимая промывные воды в тот же котел. Далее к нагретой до 60—70°C жидкости добавляют рассчитанное количество водного раствора динатрий-фосфата для осаждения избытка ионов свинца (Pb). Отстоявшуюся (в течение 12—24 ч) прозрачную жидкость сливают с осадка, переводят в вакуум-аппарат и сгущают при температуре 60—65°C до сиропообразного остатка. Далее к остатку добавляют спирт в таком количестве, чтобы получилась смесь с содержанием 70% спирта, после чего ее взбалтывают с эфиром в течение 30 мин. При этом гликозиды переходят в спиртоэфирный слой, который отделяют от водного остатка и взбалтывание с эфиром продолжают еще несколько раз до полного извлечения гликозидов (проверка на отсутствие горького вкуса у остатка после испарения пробы эфирной вытяжки). Из полученного спиртоэфирного извлечения вначале отгоняют эфир, а затем включают вакуум и отгоняют спирт при 40—60°C (450 мм рт. ст.). Таким образом, получают

водную концентрированную вытяжку, пригодную для приготовления препарата, употребляемого внутрь. С этой целью после проверки биологической активности ее разбавляют водой и глицерином с таким расчетом, чтобы в 1 мл препарата содержалось 6 ЛЕД и 30% глицерина. Одновременно в качестве консерванта добавляют 0,3% хлорэтана и после отстаивания и фильтрования готовый препарат разливают в склянки из оранжевого стекла по 15 мл; 1 мл препарата соответствует 0,1 г листьев наперстянки.

С целью получения препарата, пригодного для инъекций, полученную концентрированную вытяжку повторно обрабатывают смесью спирта и эфира (как указано выше). После этого проводят биологическую оценку водного остатка, который затем разбавляют таким количеством воды и глицерина, чтобы в 1 мл препарата содержалось 3 ЛЕД (при содержании 30% глицерина). Приготовленный препарат тщательно фильтруют и разливают в ампулы по 1 мл.

Лантозид (*Lantosidum*). Вырабатываемый из листьев наперстянки шерстистой (*Digitalis lanata*) препарат предложен ВИР в 1952 г. Лантозид иногда оказывается эффективным в тех случаях, когда длительное назначение строфантина и препаратов наперстянки пурпурной не дает результата. Кумулятивные свойства лантозида выражены меньше, чем у наперстянки пурпурной.

1) Крупный порошок листьев наперстянки шерстистой экстрагируют 24% спиртом. 2) В полученной вытяжке осаждают балластные вещества добавлением 40% водного раствора ацетата свинца. 3) Избыток из вытяжки удаляют с помощью достаточного количества раствора сульфата натрия. 4) Отстоявшуюся и профильтрованную спиртоводную вытяжку переводят в реактор с мешалкой, где смешивают в течение 30 мин со смесью хлороформа и спирта (3+1 по объему). 5) После полного разделения слоев нижний хлороформно-спиртовый, содержащий гликозиды, спускают и экстрагирование повторяют до полного извлечения гликозидов. 6) Обезвоживают прокаленным сульфатом натрия. 7) Фильтруют. 8) После чего сгущают под вакуумом до сиропообразного остатка, который высушивают в вакуум-сушилке при 50—60°C. Полученный аморфный от желто-коричневого до зеленого цвета очень горький порошок растворяют в 70% спирте из расчета, чтобы в 1 мл содержалось 9—12 ЛЕД (или 1,5—1,6 КЕД), что имеет место при концентрации раствора 1:500—1:700. Лантозид выпускается в склянках оранжевого стекла по 50 мл. Список Б.

ПРЕПАРАТЫ ЛАНДЫША. **Коргликон** (*Corglyconum*). Препарат представляет собой сумму гликозидов листьев ландыша, очищенных от балластных веществ. Это слегка желтоватый аморфный порошок без запаха, горького вкуса, легкорастворимый в спирте, трудно — в воде. Препарат предложен Харьковским НИХФИ. Коргликон получают экстрагированием травы ландыша 80% этиловым спиртом в батарее, состоящей из 3 экстракторов, по принципу противотока. В первый экстрактор загружают 45 кг травы ландыша, 3,6 кг карбоната кальция, 0,3 кг окиси кальция, заливают 250 л 80% этилового спирта и экстрагируют 8—10 ч. Затем из первого экстрактора извлечение передавливают во второй путем подачи свежего экстрагента в первый экстрактор. После ввода в действие всех экстракторов начинают собирать экстракт со скоростью 20 л/ч. Спиртовой экстракт подают в вакуум-выпарной аппарат и спирт полностью отгоняют при температуре 50—60°C и вакууме 670—700 мм рт. ст. К горячему кубовому остатку при перемешивании прибавляют раствор 10 г алюмокалиевых квасцов в 50 мл дистиллированной воды и дают отстояться в течение 3—5 ч. Отстоявшийся раствор фильтруют от смолы и передают на адсорбционную колонку. Смолу промывают до полного извлечения из нее гли-

козидов раствором хлорида натрия. Промывные воды фильтруют и также передают на адсорбционную колонку, которая заполнена 18 кг окиси алюминия. Вначале пропускают через колонку водное извлечение гликозидов, затем промывные воды и 40 л обессоленной воды. Прошедшее через колонку водное извлечение не должно содержать дубильных веществ. Проверяют pH очищенных водных извлечений: оно должно быть 6,0—7,0. Если pH ниже 6,0, извлечение нейтрализуют бикарбонатом натрия. К водному извлечению приливают 20 л хлороформа и перемешивают 15—20 мин. Операцию очистки хлороформом повторяют 2 раза (до обесцвечивания хлороформа). Далее к водному извлечению приливают 20 л смеси хлороформа и этилового спирта в соотношении 3:1, добавляют 3 кг сульфата алюминия и перемешивают 15—20 мин. Полученное хлороформно-спиртовое извлечение передают в осушитель, добавляют 8 кг безводного натрия сульфата, перемешивают 15—20 мин и отстаивают. Осушенное хлороформно-спиртовое извлечение упаривают при температуре 70—80°C. К кубовому остатку в количестве 6 л прибавляют 0,5 кг безводного сульфата натрия и 0,1 кг активированного угля, оставляют на 2 ч, а затем фильтруют. Очищенный и осушенный кубовой остаток упаривают на кипящей водяной бане при температуре не ниже 80—90°C и вакууме 660—700 мм рт. ст. до сухого остатка, который растворяют в 3 л дистиллированной воды и подают на адсорбционную колонку с окисью алюминия.

Очищенный водный раствор гликозидов извлекают хлороформно-спиртовой смесью (4:1), сушат безводным сульфатом натрия, отгоняют органические растворители на водяной бане при вакууме 600—650 мм рт. ст. до 1 л кубового остатка. Затем к кубовому остатку приливают этиловый эфир, быстро перемешивают и эфир сливают. Остаток растворяют в 1,3 кг ацетона, добавляют 0,1 кг активированного угля и фильтруют. Фильтрат упаривают до консистенции густого экстракта и полученный экстракт растирают с безводным эфиром, фильтруют, на фильтре остается порошок коргликона, который сушат на воздухе. Выход коргликона 100 г. Применяют в виде 0,06% водного раствора, консервированного хлортоном. Выпускается в ампулах по 1 мл (11—16 ЛЕД). Применяется внутривенно в изотонических растворах глюкозы или хлорида натрия. По скорости действия и другим показателям близок к строфантину и применяется в тех случаях, когда показан строфантин.

Препараты фенольных соединений

В настоящее время препараты, содержащие фенольные соединения, составляют вторую (после препаратов сердечных гликозидов) обширную группу новогаленовых препаратов. В их составе можно найти представителей всех известных классов фенольных соединений: кумаринов, фурукумаринов, хромонов и разных флавоноидных соединений. Область медицинского применения фенольных препаратов в связи с этим также отличается разнообразием. Ниже мы приводим современную номенклатуру новогаленовых фенольных препаратов, выпускаемых отечественной промышленностью, с одновременным освещением технологии некоторых из них.

ПРЕПАРАТЫ КУМАРИНСОДЕРЖАЩИХ РАСТЕНИЙ. Эскузан (Aescusanum). Новогаленовый препарат, представляющий водно-спиртовой раствор кумариновых гликозидов — эскузана и фраксина, вместе с незначительными количествами флавоноидов и тритерпеновых сапонинов. Получают из семян каштана (Aesculus Hippocastanum). Выпускается во флаконах по 20 мл. Применяется для профилактики

тромбозов, при венозном застое и расширении вен нижних конечностей, а также при геморрое. Действие рассчитано на эскулин и фраксин, обладающих свойствами дикумарина.

ПРЕПАРАТЫ ФУРОКУМАРИНСОДЕРЖАЩИХ РАСТЕНИЙ. Псорален (*Psoralenum*). Препарат содержит сумму двух изомерных фурукумаринов: псоралена и изопсоралена, находящихся в плодах и корнях псорали костянковой (*Psoralea drupacea* Bge). Выпускается в таблетках (0,005, 0,01 и 0,02) и 0,1% раствор в 70% спирте. Применение псоралена основано на свойстве фурукумаринов сенсibilлизировать кожу к действию света и стимулировать образование в ней пигмента меланина при облучении ее УФ-лучами. Этим самым восстанавливается пигментация кожи при витилиго. Наряду с приемом внутрь таблеток, втирают раствор в очаги поражения и в последующем их облучают УФ-лучами.

Аммифурин (*Ammifurinum*). Новогаленовый препарат, получаемый из семян амми большой (*Ammi majus* L.) и содержащий фурукумарины. Применяется с той же целью, что и псорален. Выпускается в таблетках в тех же дозировках и также в виде 0,1% раствора на 70% спирту.

Бероксан (*Berogasanum*). Новогаленовый препарат, получаемый из плодов пастернака посевного (*Pastinaca sativa* L.). Содержит фурукумарины ксантотоксин и бергоптен. Назначение, препараты и дозировки такие же, как у псоралена и аммифурина.

ПРЕПАРАТЫ ХРОМОСОДЕРЖАЩИХ РАСТЕНИЙ. Ависан (*Avisanum*). Препарат, вырабатываемый из плодов амми зубной (*Ammi visnaga* L.), содержащий очищенную сумму фуруохромонов, включая келлин (до 8%), а также небольшое количество фурукумаринов и флавонов (акадетин). Выпускается в таблетках по 0,05 г.

Плоды амми зубной в народной медицине Востока и Египта применяются с древнейших времен для лечения почечных колик и являются эффективным и безвредным средством.

Анетин (*Anethinum*). Суммарный препарат, получаемый из плодов укропа пахучего (*Anethum graveolens*). Спиртовый экстракт получают экстрагированием семян укропа 50% этиловым спиртом по принципу противотока в экстракционной батарее, состоящей из шести экстракторов. Является спазмолитическим средством.

Даукарин (*Daucarinum*). Препарат из плодов моркови (*Daucus carota* L.). Производство протекает по технологической схеме, аналогичной анетину. После сушки экстракта и размола в шаровой мельнице его подвергают дополнительной очистке. Является спазмолитическим средством.

ПРЕПАРАТЫ ФЛАВОНОИДСОДЕРЖАЩИХ РАСТЕНИЙ. Фламин (*Flaminum*). Новогаленовый препарат бессмертника (*Helichrysum aeneum*), содержащий сумму флавоноидных соединений, в которой около 15% составляет флавоногликозид, кемпферол. Предложен Харьковским НИХФИ в качестве желчегонного средства при холециститах и гепатохолециститах. Среднемелкий порошок цветов бессмертника экстрагируют 50% спиртом в батарее из 4 перколяторов методом противотока. Вытяжку упаривают в вакуум-аппарате при температуре 65—70 °C и вакууме 600—650 мм рт. ст. Водный остаток, составляющий около 40% загруженной вытяжки, подвергают охлаждению до 0 °C в аппарате с двойной стенкой (где циркулирует охлажденный рассол) в течение 4 ч при работающей мешалке. Выпавшие смолы отделяются центрифугированием. После этого действующие вещества из водного остатка переводят в этилацетат — спиртовую смесь (9:1). Экстрагирование (выбалтывание) этой смеси проводят многократно, до тех пор пока смесь не будет бесцветной. Этилацетатно-спиртовые извлечения

соединяют, высушивают прокаленным сульфатом натрия, после чего фильтрат засасывают в вакуум-аппарат и выпаривают, вначале без вакуума (при 70—74°C), а затем, когда на стенках начинает появляться осадок, под вакуумом до полного удаления экстрагента. Остаток затем досушивают в вакуум-сушильном шкафу. Фламин представляет собой желтый аморфный порошок горького вкуса, легкорастворимый в воде, нагретой до 55—56°C. Выпускается в таблетках по 0,05 г.

Препараты антрагликозидов

Из новогаленовых препаратов, содержащих антрагликозиды, промышленностью выпускаются только препараты крушины.

Рамнил (Rhamnilum). Новогаленовый препарат, содержащий сумму антрагликозидов крушины. Вырабатывается из коры крушины. Предложен институтом фармакологии имени Кутателадзе АН Грузинской ССР. Для получения рамнила воздушно-сухое измельченное сырье извлекают водой при непрерывном перемешивании. Водное извлечение быстро отделяют от сырья и оставляют на 10—12 ч. Выпавший осадок отделяют, промывают водой, высушивают в вакууме при 50—55°C и измельчают. Получается основной концентрат рамнила в виде оранжево-коричневого порошка без запаха и вкуса, содержащего 60—65% суммы оксиметилантрахинонов (ОМА). Дубильных веществ не содержит. Выход из растительного сырья рамнила-концентрата составляет 2,5—3%.

При водной экстракции сырья извлекаются хорошо растворимые в воде первичные гликозиды и находящийся в коре крушины фермент рамнодиастаза. Он гидролизует богатые сахарами гликозиды, отщепляя от них глюкозу, и образует плохо растворимые в воде вторичные моногликозиды, в частности франгулин, из которого в основном состоит рамнил.

При получении рамнила учитывается также, что экстракция сырья и отделение водного извлечения должны заканчиваться по возможности в короткий срок. В противном случае наступает ферментация и выделяющиеся моногликозиды осаждаются на растительном материале.

Выпускается в таблетках по 0,05 г основного концентрата. Применяется в качестве слабительного средства.

Препараты стероидных сапонинов

Первые новогаленовые препараты, содержащие стероидные сапонины, стали вырабатываться из диоскореи.

Диоспонин (Diosponinum). Сухой очищенный экстракт из корней и корневищ диоскореи кавказской (*Dioscorea caucasica* Lipsky), содержащий сумму водорастворимых стероидных сапонинов.

Схема производства: сырье экстрагируют 80% спиртом в батарее по принципу противоточной мацерации. Экстрагент отгоняют под вакуумом до $\frac{1}{16}$ объема вытяжки. К кубовому (водному) остатку добавляют алюмокалиевые квасцы для осаждения осмолившихся веществ (по 10 г на каждые 10 л). После фильтрации вытяжку направляют в адсорбционную колонку с окисью алюминия. Реасорбция проводится обессоленной водой. Вытяжку дополнительно очищают жидкостной экстракцией хлороформом. После этого следует экстракция суммы сапонинов селективным экстрагентом — хлороформно-спиртовой смесью (относительная плотность 1,32). После удаления под вакуумом экстрагента получается препарат в виде порошка. Выпускается в таблетках по 0,05—0,1 г. Применяется как гипохолестеринемическое средство при атеросклерозе.

Полиспонин. Сухой экстракт, содержащий стероидные гликозиды (сапонины), который получают из корневищ с корнями диоскореи ниппонской (*Dioscorea nipponica* Masino). Препарат антисклеротического действия. Предложен ВИЛР. Это аморфный порошок от кремового до коричневого цвета, легкорастворим в воде и практически нерастворим в 95% этаноле, эфире и хлороформе. Гигроскопичен, при неправильном хранении комкуется. Особенно эффективен при лечении начальных явлений атеросклероза. По своему действию не отличается от диоспонины, вырабатываемого из диоскореи кавказской.

Препараты алкалоидов

Эрготал (Ergotalum). Препарат представляет собой сумму фосфатов алкалоидов спорыньи, очень мало растворимых в воде. Содержание алкалоидов в пересчете на эргокрестин должно быть не менее 90%. Сохраняется в банках оранжевого стекла при температуре не выше 5°C. Список Б. Внутрь 0,001 г (0,003 г), под кожу 0,00025—0,0005 г (0,0005—0,001 г). Выпускается в виде: 1) таблеток, содержащих 1 мг суммы алкалоидов, и 2) 0,05% водного раствора в ампулах по 1 мл, вводимого под кожу или внутримышечно.

Раунатин. Препарат, содержащий сумму алкалоидов (резерпин, серпентин, аймалин и др.) из корней раувольфии змеиной. Извлечение суммы алкалоидов из мелкоизмельченного сырья производится 10% раствором уксусной кислоты путем противоточной мацерации в батерее из 4 экстракторов. Срок настаивания 24 ч. Из 1 части сырья (после 4-го экстрактора) получают 7,6 части вытяжки, содержащей 0,5—0,8% алкалоидов. Вытяжка переводится в реактор для выделения алкалоидов — оснований 25% раствором аммиака (до pH 9,0). Затем следует жидкостная экстракция хлороформом при включенной мешалке в течение 30 мин. После разделения фаз (отстаивание) спускают хлороформный слой в разделительную колонку. Далее проводится еще 1—2 раза выбалтывание хлороформом до отрицательной реакции на алкалоиды. Вытяжка, собранная в разделительной колонке, содержит 0,6—0,7% алкалоидов. Вытяжка подвергается сгущению под вакуумом до $\frac{1}{5}$ загруженного сырья.

Кубовый остаток (сумма оснований алкалоидов) подкисляют концентрированной уксусной кислотой и проводят жидкостную экстракцию солей алкалоидов 5% раствором уксусной кислоты (2—3 раза). Разделение уксуснокислого раствора алкалоидов от кубового остатка (хлороформного) проводят в разделительной колонке.

Уксусное извлечение переводят вновь в реактор, подщелачивают 25% раствором аммиака и проводят количественную жидкостную экстракцию хлороформом в обычном порядке. Хлороформ отгоняют до получения кубового остатка, равного $\frac{1}{10}$ от загруженного сырья, после чего его тонкой струей вливают при интенсивном помешивании в сосуд с бензином. Выпадает осадок алкалоидов. Собирают на нутч-филтре и промывают петролейным эфиром. Сушат в кювете вначале на воздухе, затем в вакуум-сушильном шкафу не выше 40°C в течение 4 ч.

Выпускается в таблетках по 0,002 г. Применяется как гипотензивное средство при гипертонической болезни.

Препараты слизистых веществ

Источником новогаленовых препаратов, содержащих слизистые вещества, являются пока только листья подорожника большого.

Плантаглюцид (Plantaglicidum). Препарат, получаемый из водного экстракта листьев подорожника большого (*Plantago major*), представ-

ляет собой смесь полисахаридов. В четыре экстрактора, снабженных змеевиком и обогревом, загружают по 25 кг листьев подорожника, заливают 250—270 л воды, подогретой до 90—95 °С, кипятят 20—25 мин, а затем настаивают 3—4 ч. Полученный водный экстракт фильтруют и подают в пленочный аппарат непрерывного действия для упарки под вакуумом: разрежение $80 \cdot 10^4$ — $93 \cdot 10^4$ Н/м² (600—700 мм рт. ст.), температура 65—75 °С.

Осаждение плантаглюцида из упаренного экстракта производят в реакторе при температуре 65 °С, в который из мерника подают трехкратное количество 95% этилового спирта. Спирт прибавляют в течение 30 мин при непрерывном перемешивании, после чего выделившемуся плантаглюциду дают отстояться в течение 3—4 ч. Надосадочную жидкость с помощью вакуума отсасывают в сборник. Выход плантаглюцида составляет 7—8% по отношению к сырью. Полученный в виде суспензии плантаглюцид отфильтровывают на нутч-филтре, промывают этиловым спиртом и сушат в вакуум-сушильном шкафу при температуре 50—60 °С и разрежении $80 \cdot 10^4$ — $93 \cdot 10^4$ Н/м² (600—700 мм рт. ст.) до содержания влаги не более 10%. Высушенный плантаглюцид загружают в шаровую мельницу и измельчают в тонкий порошок, а затем просеивают на сите, число отверстий которого должно быть 1000 на 1 см².

Плантаглюцид применяется для лечения желудочно-кишечных расстройств и язв желудка.

ГЛАВА 20

ОРГАНОПРЕПАРАТЫ

Особенности производства и исходного сырья. Производство органо-препаратов сосредоточено на мясокомбинатах, непосредственно у источника сырья. Объясняется это тем, что эндокринные железы как сырье крайне нестойки и быстро теряют свои действующие вещества. Поэтому их нужно извлекать немедленно после убоя животного и сразу направлять на переработку. В противном случае изъятые железы должны быть подвергнуты консервированию. Основным методом консервирования желез внутренней секреции является их замораживание при температуре от —8 до —12 °С, а иногда и при более низких температурах. В замороженном состоянии ткань желез превращается в массу, внутри которой химические процессы протекают настолько ослабленно, что практически гормоны не претерпевают почти никаких изменений. Замороженные железы хранятся в специальных холодильных камерах при температуре от —8 до —10 °С. Колебания температуры (оттаивание и вновь замораживание) вредно сказываются на качестве сырья. В ряде случаев практикуется консервирование желез с помощью химических антисептических веществ. Чаще всего для этих целей применяются этиловый спирт и ацетон. В частности, спирт является хорошим консервантом для яичников и семенников, ацетон — для гипофизов.

В СССР соблюдаются специальные ветеринарно-санитарные правила убоя животных, согласно которым железы берут только от животных, осмотренных ветеринаром и допущенных к убою на мясо. Важным условием является неповрежденность эндокринных желез, поскольку в поврежденных железах действующие вещества легко изменяют свои свойства как вследствие внутренних процессов, так и под влиянием внешних факторов, например окисления кислородом воздуха. Перед переработкой (или перед консервированием) собранные железы очищают (препарируют) от окружающих посторонних тканей: жира, со-

единительной ткани, крупных сосудов, мышц и др. Сбор желез производят в эмалированную или оцинкованную посуду с крышками.

Железы внутренней секреции используют от разных убойных животных: крупного и мелкого рогатого скота, лошадей, свиней. Железы разных животных неравноценны. Так, например, щитовидная железа барана по гормональным свойствам считается лучше железы крупного рогатого скота, лошади, свиньи. Существенное значение имеет упитанность и возраст животных. У старых животных железы могут быть крайне бедны гормонами. Важно знать также периоды, когда железы тех или иных животных наиболее активно выделяют секрет. Иначе говоря, знание товароведческих особенностей эндокринного сырья имеет огромное значение для правильной организации производства такой своеобразной группы лекарственных средств, как органопрепараты.

Группы органопрепаратов. В зависимости от природы фармакологически активных веществ, ради которых перерабатываются органы и ткани животных, все современные органопрепараты можно разделить на следующие группы: 1) препараты гормонов; 2) препараты ферментов; 3) препараты аминокислот; 4) препараты витаминов; 5) фосфорсодержащие препараты; 6) препараты неспецифического действия.

В технологическом отношении органопрепараты представляют собой неоднородную группу. Некоторые из них являются высушенными и испорошкованными органами животных, прошедшими большей частью только обезжиривание. Другая группа органопрепаратов — извлечения, полученные с помощью разных экстрагентов и прошедшие стадию первичной очистки и сгущения. Наконец, третья группа органопрепаратов представляет собой растворы фармакологически активных веществ, полученные в результате глубокой очистки вытяжек. Препараты первых двух групп предназначены для внутреннего применения, в то время как препараты третьей группы можно вводить парентерально.

Из одного и того же исходного сырья могут получаться препараты разной степени очистки. Например, из задней доли гипофиза получают сухую железу в порошке — адюректин и очищенное извлечение — питуитрин. В равной степени из одной и той же железы могут быть получены препараты, содержащие разные по своей химической природе и лечебному назначению вещества (из поджелудочной железы — препараты гормона инсулина и препарат инкрепан, содержащий нуклеиновые кислоты).

Препараты гормонов

Препараты щитовидной железы

Тиреоидин (Thyreoidinum). Щитовидные железы убойного скота измельчают в мясорубке-волчке, полученную кашку раскладывают в плоские эмалированные подносы и высушивают в вакуум-сушильном шкафу при температуре не выше 40°C. Сухую массу порошокуют, обезжиривают бензином в аппарате Сокслета, вновь сушат и превращают в порошок в шаровой мельнице. Таким образом, тиреоидин сухой представляет собой высушенную щитовидную железу (*glandula thyreoidea siccata*), прошедшую только обезжиривание. Производство тиреоидина может служить типовой схемой производства первой группы органопрепаратов высушенных, обезжиренных и испорошкованных желез. Препарат представляет собой мелкий аморфный порошок желто-серого цвета со своеобразным запахом. Нерастворим в воде и спирте. Стандартизируют по содержанию йода, которого в препарате должно быть от 0,17 до 0,23%. При необходимости препарат разбавляют молочным сахаром. Упаковывают в банки оранжевого стекла и сохраняют в сухом прохладном помещении. Список Б. 0,3—0,1 г. Применяется в порошках и таблетках при недостаточной функции щитовидной железы.

Препараты паразитовидных желез

Паратиреоидин (Parathyreoidinum). Препарат получают из желез убойных животных, которые измельчают в мясорубке и подвергают гидролизу слабым раствором хлористоводородной кислоты. Охлажденный гидролизат фильтруют, затем при pH 4,8—4,9 осаждают белковую фракцию и осадок растворяют в воде. Раствор насыщают хлоридом натрия, высалившееся вещество отделяют центрифугированием, растворяют в воде и снова осаждают при pH 4,8—4,9. Очищенное таким образом вещество растворяют в воде, раствор стандартизируют на собаках по свойству повышать содержание кальция в крови, затем консервируют 0,25—0,3% раствором фенола и в асептических условиях разливают в ампулы по 1 мл и во флаконы по 5 и 10 мл. Паратиреоидин относится к третьей группе органопрепаратов, очищенных от балластных веществ вытяжек, пригодных для подкожных и внутримышечных инъекций (и, разумеется, для перорального применения). Препарат представляет собой прозрачную или слабоопалесцирующую жидкость светло-янтарного цвета, кислой реакции (pH 2,5—3,0); 1 мл препарата содержит 20 ед. Применяется при различных формах тетании, спазмофилии, рекомендуется при бронхиальной астме и крапивнице. Список Б. 5—15 мл.

Препараты надпочечников

Адреналина гидрохлорид и гидротартрат (Solutio Adrenalini hydrochloridi 0,1%; Solutio Adrenalini hydrotartratis 0,2%). Для получения адреналина применяют надпочечники преимущественно крупного рогатого скота. При этом учитывают, что адреналин как производное пирокатехина весьма быстро окисляется в водном растворе, причем продукты окисления ядовиты. Поэтому надпочечные железы должны быть извлечены немедленно после убоя и в течение первого получаса направлены в производство или заморожены. Измельчают железы в мясорубке из нержавеющей стали или покрытой эмалью, после чего полученный фарш помещают в экстрактор, эмалированный внутри и заливают полуторным количеством 95% спирта, к которому добавляют 1% щавелевой кислоты (адреналин ничтожно мало растворим в воде—1:10 000, но хорошо растворим в разведенных кислотах). Экстрагирование проводят при комнатной температуре и непрерывно работающей мешалке в течение 12 ч. По некоторым методам экстрагирование рекомендуется проводить в восстанавливающей среде с добавлением цинковой пыли. Полученную вытяжку выводят из аппарата с помощью сифона, после чего операцию экстрагирования повторяют. Вторую вытяжку и отжим после прессования соединяют с первой вытяжкой и выпаривают в вакуум-аппарате при температуре не выше 40°C до объема, равного $\frac{1}{10}$ исходного количества вытяжки. Рекомендуется также выпаривание проводить в токе углекислоты. Водный остаток освобождают от липоидов и жировых веществ выбалтыванием с бензином, после чего из вытяжки в вакуум-аппарате отгоняют остатки бензина. Затем вытяжку фильтруют и, добавляя раствор аммиака (до pH 9,0), осаждают адреналин — основание в виде игольчатых кристаллов. Осадок собирают на фильтре и промывают водой.

Полученный сырой адреналин с целью очистки растворяют в подкисленной хлористоводородной кислотой воде и вновь осаждают раствором аммиака. Осадок собирают на фильтре, промывают водой, затем спиртом и эфиром. Чистый и просушенный адреналин растворяют в 0,01 н. растворе хлористоводородной кислоты в концентрации 1:1000, к раствору добавляют 0,5% хлорэтана в качестве консерванта и после

фильтрования в асептических условиях разливают в ампулы или склянки из оранжевого стекла емкостью 30 мл, заполняя их доверху. Выпускался также в ампулах по 1 мл, но сейчас для ампулирования стали использовать гидротартрат адреналина, растворы которого более стойки. Поскольку относительная молекулярная масса гидротартрата адреналина больше, чем гидрохлорида адреналина, его растворы приготавливают в более высокой концентрации 0,2%).

Препарат представляет собой бесцветную или слегка желтоватую жидкость кислой реакции (рН 3,0—4,0). Разрешается употреблять слегка порозовевшие растворы. Растворы, побуревшие или содержащие осадок, к употреблению непригодны. Сохраняется в защищенном от света месте. Применяется как местное сосудосуживающее и кровоостанавливающее средство, как стимулятор сердечно-сосудистой системы (при коллапсе), при бронхиальной астме для расслабления бронхиальной мускулатуры. Список Б.

Кортин (Cortinum). Водный раствор очищенного экстракта коры надпочечников. Отделяют корковую часть железы, измельчают ее и подвергают экстрагированию эфиром, далее гормоны переводят в спирт, а затем в изотонический раствор хлорида натрия. Препарат обладает биологическими свойствами гормонов коры надпочечников (регулирование минерального, углеводного и белкового обмена). Выпускается в ампулах по 1 мл активностью 10 ЕД в 1 мл. Применяется при лечении болезни Аддисона, миастении, общей адинамии. Сохраняется в защищенном от света месте при температуре не выше 10°C.

Технологическая схема комплексной переработки надпочечников.

Полученный из надпочечников фарш смешивают с сухим льдом и оставляют на 36 ч при -2°C . Этим достигается разрыв клеток тканей железы, чем в значительной степени интенсифицируется последующий экстракционный процесс. Экстрагирование проводят подкисленным спиртом 2 или 3 раза. Из объединенных вытяжек сначала под вакуумом отгоняют спирт, после чего упаривают водный остаток до $\frac{1}{15}$ первоначального объема при температуре не выше 40°C . Слитый кубовый остаток смешивают с 3 частями охлажденного ацетона и оставляют на 18—20 ч при температуре $0-5^{\circ}\text{C}$. Отделяют жидкость от осадка и из нее под вакуумом отгоняют ацетон. С целью дальнейшей очистки водную вытяжку еще раз подвергают отстаиванию на холоду (при $5-10^{\circ}\text{C}$). Вытяжку отделяют от остатка, а остаток промывают 50% спиртом. Эти спиртовые смывы, а также смыв из куба после отгонки спирта (см. выше) соединяют и из смеси под вакуумом отгоняют спирт. Водный остаток фильтруют, фильтрат обрабатывают охлажденным ацетоном. Осадок отбрасывают, а водную часть концентрируют под вакуумом и присоединяют к основной вытяжке. Эту вытяжку охлаждают и 3—4 раза экстрагируют дихлорэтаном из расчета 3 л на 10 л вытяжки. При этом в дихлорэтан переходят кортикостероиды, а в водной фазе остается основная масса адреналина.

Дихлорэтановые извлечения взбалтывают с небольшим количеством воды, после чего смесь помещают на 10—12 ч в холодильник при температуре от -10 до -15°C . Отделившийся водный слой (содержащий некоторое количество адреналина) при этом замерзает в виде корочки, хорошо отделяемой от дихлорэтанового извлечения, которое выпаривают под вакуумом до полного удаления дихлорэтана. Остаток растворяют в 70% спирте и оставляют при 0°C в течение 10—12 ч. Спиртовую жидкость фильтруют через бумагу и 3—4 раза обрабатывают петroleйным эфиром. Из очищенного спиртового раствора далее под вакуумом удаляют спирт, а остаток (сиропообразная масса) растворяют в изотоническом растворе хлорида натрия, консервированного 10% этилового спирта. Этой же жидкостью разбавляют раствор из расчета

получения 1 л из 25 кг надпочечников свиней и из 40 кг надпочечников крупного рогатого скота. После этого рН раствора доводят до 4,2—4,5 и с целью окончательной очистки еще раз выдерживают при 2—5 °С. После стандартизации фильтруют через бактериальный фильтр и с соблюдением правил асептики разливают в ампулы.

Для получения адреналина водную вытяжку (отделенную от дихлорэтана и после вымораживания) подщелачивают 25% раствором аммиака до рН 9,2. При этом выпадает адреналин, для полноты осаждения которого жидкость отстаивают в течение суток при 10—12 °С. Кристаллы адреналина собирают на воронке Бюхнера, где промывают крепким спиртом, а затем эфиром. Полученный адреналин-сырец далее очищают (см. выше) и переводят в официальный раствор гидрохлорида адреналина или в гидротартрат.

Препараты поджелудочной железы

Инсулин (Insulinum). Препарат, содержащий одноименный гормон. Исходным сырьем являются поджелудочные железы крупного рогатого скота и свиней, у которых они наиболее крупны. Свежие или замороженные железы пропускают через мясорубку и заливают полутонным количеством 95% спирта, подкисленного серной кислотой (0,5%). Подкисленный спирт инактивирует находящийся в поджелудочной железе фермент трипсин, благодаря чему удастся сохранить инсулин в неизмененном состоянии. Легкая разрушаемость инсулина трипсином была причиной неудач первых исследователей инсулина при их попытках извлечь этот гормон экстрагированием желез водой. Настаивание с подкисленным спиртом проводят при частом перемешивании в течение 1½ ч, после чего вытяжку сливают, а остаток после отжима на прессе заливают 1 частью 60% спирта и снова настаивают в течение часа. Обе вытяжки сливают и оставляют на 48 ч на холоду (0—4 °С) для освобождения от белков. Выпавший осадок отделяют центрифугированием, а фильтрат выпаривают в эмалированном вакуум-аппарате при температуре 30—35 °С до остатка, равного примерно 1/10 исходной вытяжки. Далее жидкость обезжиривают отстаиванием на холоду, после чего ее фильтруют и насыщают сульфатом аммония (50—55%). Поскольку инсулин является белком, он легко при этом высаливается, образуя на поверхности корку сырого инсулина. Инсулин-сырец отделяют от маточной жидкости центрифугированием, после чего его растворяют в 50% спирте и после отделения нерастворимых веществ к раствору добавляют 10 объемов 95% спирта. Инсулин нерастворим в спирте крепостью выше 90%, поэтому выпадает при этом в осадок. Его отделяют центрифугированием и с целью дальнейшей очистки растворяют в воде, подкисленной хлористоводородной кислотой (рН 3,0), осторожно осаждают 2 н. раствором едкого натра при изоэлектрической точке (рН 5,0). Кристаллический осадок инсулина собирают на воронке Бюхнера, где его промывают вначале крепким спиртом, а затем эфиром.

После стандартизации препарата на кроликах из него готовят официальный раствор — *Insulinum pro injectionibus* — путем растворения в воде подкисленной хлористоводородной кислотой до рН 3,0—3,5. Раствор профильтровывают через бактериальный фильтр, добавляют 1,6—1,8% глицерина и 0,25—0,3% фенола в качестве консерванта и в асептических условиях разливают во флаконы по 5 мл. Флаконы закрывают резиновыми пробками, которые обкатывают алюминиевыми колпачками.

Препарат представляет собой прозрачную бесцветную или желтоватую жидкость кислой реакции, не содержащую осадка; 1 мл раствора

содержит 20, 40 или 60 ЕД. Сохраняется в прохладном месте (1—10°C). Относится к списку Б. Вводится подкожно, так как легкая разрушаемость инсулина протеолитическими ферментами делает невозможным введение его больным перорально. Но и при парентеральном введении инсулин довольно быстро исчезает из крови, вероятно, вследствие разрушения его тканевыми ферментами.

Пролонгированные препараты инсулина. Поскольку общая продолжительность действия однократной дозы инсулина невелика (6—8 ч), при регулярном применении инсулина целесообразнее пользоваться его лекарственными формами (суспензиями), обладающими свойством оказывать продленное действие. Пролонгирование достигается добавлением солей цинка, белка (протамин) и буфера, которые меняют скорость наступления сахаропонижающего действия, «пика» действия и общую продолжительность действия.

Все суспензии приготавливаются из кристаллического инсулина с активностью не менее 22—23 ЕД в 1 мг. В 1 мл суспензии содержится 40 или 80 ЕД. Суспензию цинк-инсулина приготавливают путем смешения 3 объемов суспензии цинк-инсулина аморфного с 7 объемами суспензии цинк-инсулина кристаллического. Протамин — белок, добываемый из молок осетра, содержит до 80% лейцина, аргинина и гистидина, в связи с чем обладает щелочным характером. Для консервирования на каждые 100 мл добавляют: в суспензию цинк-инсулина—0,25—0,3 г фенола, а в суспензию протамин-цинк-инсулина, помимо того, 1,4—1,8 г глицерина. Все суспензии белого или почти белого цвета. При стоянии взвесь оседает, но при встряхивании легко взмучивается. Надсадочная жидкость бесцветная и прозрачная. Суспензии инсулина отпускаются во флаконах по 5 мл из нейтрального стекла, укупоренных резиновыми пробками с металлической обкаткой. Замерзание также недопустимо. Список Б.

Препараты половых гормонов

Женские половые гормоны, вырабатываемые яичниками, являются производными углеводорода эстрана; важнейшие из них — эстрон (фолликулин) и эстрадиол. Мужские половые гормоны, вырабатываемые семенниками, являются производными другого углеводорода — андростана; важнейший из них — тестостерон. По химическому строению женские и мужские половые гормоны относятся к стероидным гормонам и близки друг к другу.

Ввиду трудности получения их в достаточном количестве из биологического материала в настоящее время в медицинской практике широко применяются синтетические мужские и женские половые гормоны или их аналоги (этинил-эстрадиол, синэстрол, диэтилстильбэстрол, метилтестостерон и др.). Из официальных препаратов половых гормонов, вырабатываемых пока из биологического материала, можно назвать только препараты женских половых гормонов.

Эстрон (Oestronum). В яичниках убойного скота имеется незначительное количество фолликулярных гормонов. По доступности и дешевизне наиболее выгодным видом сырья может служить моча, которую собирают от специальных доноров (беременные женщины или беременные животные). Мочу подкисляют хлористоводородной кислотой и экстрагируют бензолом или эфиром. Эту операцию проводят в закрытом эмалированном экстракторе при непрерывно работающей мешалке. Эфирную или бензольную вытяжку отделяют от водного слоя и выпаривают. Остаток растворяют в спирте, спиртовой раствор вымораживают, освобождая его от примесей, затем фильтруют и фильтрат выпаривают. Остаток извлекают эфиром, эфир отгоняют, а оста-

ток подвергают специальной очистке. В результате получается белый кристаллический порошок гормона. Эстрон является стандартом для всех препаратов женских половых гормонов. За 1 ЕД принимают специфическую активность (способность вызывать течку у кастрированных самок грызунов) 0,0001 мг эстрона. Препарат выпускается в виде раствора в растительном масле (*Solutio Oestronum oleosa*) по 1 мл для внутримышечных инъекций, содержащего 0,5 мг или 1 мг эстрона (т. е. с активностью 5000 или 10 000 ЕД).

Эстрадиол-бензоат (*Oestradioli benzoas*). Эстрадиол в виде бензоата мало разрушается в тканях организма, медленно всасывается, медленно выделяется и оказывает поэтому более длительное действие (инъекция 1 раз в 3—5 дней), чем раствор эстрона (инъекция 1 раз в день). Выпускается в виде 0,1% масляного раствора (*Solutio Oestradioli benzoatis oleosa*) в ампулах по 1 мл для внутримышечных инъекций; 1 мл содержит 10 000 ЕД. Такое же продолжительное действие оказывает эстрадиол-дипропионат, применяемый в виде 0,1% масляного раствора (*Solutio Oestradioli dipropionatis oleosa*).

Препараты женских половых гормонов применяются при недостаточной внутрисекреторной функции яичников и связанным с этим общим и половым недоразвитием, при климаксе. Все они относятся к списку Б.

Препараты гипофиза

Гипофиз (придаток мозга) состоит из передней и задней долей, вырабатывающих совершенно разные гормоны. Гормоны передней доли оказывают влияние на рост организма, углеводный и жировой обмен и разнообразное воздействие на другие эндокринные железы. Задняя доля гипофиза также является местом выработки нескольких важных гормонов, влияющих на мочеотделение, кровяное давление, гладкую мускулатуру (особенно матки), а также на углеводный обмен. Гормоны гипофиза являются белковыми веществами и под действием протеолитических ферментов теряют свою активность.

ПРЕПАРАТЫ ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА. Из передней доли гипофизов убойного скота вырабатываются препараты: 1) кортикотропин для инъекций или адренокортикотропный гормон для инъекций — АКТГ (*Corticotropinum pro injectionibus*, *Hormonum adrenocorticotropinum pro injectionibus*) и 2) пролактин (*Prolactinum*). Производство их протекает одновременно по современной технологической схеме, разработанной Г. К. Коротаевым и В. А. Лившицем (ВНИИ технологии кровезаменителей и гормональных препаратов). Для этого фарш, получаемый из свежезамороженных передних долей железы, смешивают с двумя частями воды, затем прибавляют 8 частей ацетона, подкисленного хлористоводородной кислотой, и мацерируют в течение 1,5 часа при перемешивании. Извлечение отделяют от жмыха на сепараторе. Из прозрачной вытяжки активные вещества осаждают повышением концентрации ацетона до 90% и отстаиванием в течение ночи на холоду (не выше -0°). Маточник отсасывают, осадок промывают на нутч-фильтре ацетоном, и высушивают.

Пролактин. Кислый ацетонированный порошок растворяют в 0,6% растворе уксусной кислоты из расчета 50 г в 1 л раствора. Устанавливают рН в растворе с помощью 10% раствора едкого натра до 2,8—3,0. Раствор мутнеет; выпадение лактина активизируют добавлением насыщенного раствора натрия хлорида (60 мл на 1 л) и отстаиванием в течение 3 часов. Осадок отделяют центрифугированием и высушивают. После стандартизации готовят водный раствор, профильтровывают через бактериальный фильтр и ампулируют по 1 мл. Препарат

способствует увеличению выделения молока молочными железами в послеродовом периоде.

Кортикотропин. В растворе после отделения лактина устанавливают рН 5,5 с помощью водного аммиака и отстаивают в течение ночи при температуре 10—15°. Выпавший осадок отделяют центрифугированием и отбрасывают. Раствор разбавляют водой в десять раз и пропускают через колонну, заполненную КМ-сефадексом К-25 (катионит КМ-сефадекса предварительно уравнивают 0,1 н. аммоний-ацетатным буфером рН 5,5). Скорость протекания раствора через колонну поддерживают в пределах 100—120 см/час. По окончании процесса кортикалонну промывают 0,1 н. аммоний-ацетатным буфером рН 5,5. Кортикотропин десорбируют с КМ-сефадекса, пропуская через колонну 2 М аммоний-ацетатный буфер рН 6,2. В полученный элюат добавляют цистеингидрохлорид из расчета 1 г на 1 л. Раствор помещают в термостат и выдерживают 20 часов при 90°. Горячий раствор фильтруют через фильтр Зейтца, охлаждают и выливают в охлажденный до 3—5° спирт. Для отстаивания осадка раствор оставляют на ночь на холоду. Осадок отделяют центрифугированием. Окончательную очистку кортикотропина осуществляют с помощью хроматографии на сефадексе Г-25. Для этого высушенный спиртовой осадок растворяют в 0,6% растворе уксусной кислоты (1 г в 0,1 л). Раствор наносят на колонну, заполненную сефадексом Г-25, и элюируют 0,6% раствором уксусной кислоты. Появление кортикотропина в элюате регистрируется проточным спектрофотометром. Фракцию, содержащую кортикотропин, заливают в лотки, замораживают и лиофильно высушивают. Высушенный порошок стандартизируют и используют для приготовления лекарственных форм: 1) кортикотропин для инъекций (*Corticotropinum pro injectionibus*) и 2) суспензия цинк-кортикотропина для инъекции (*Suspensio Zinc-corticotropini*).

Кортикотропин для инъекций представляет собой стерильный лиофилизированный порошок белого цвета, который ex tempore растворяют в 0,9% растворе хлорида натрия. Выпускают по 10, 20 и 40 ЕД во флаконе с добавлением наполнителя.

Кортикотропин для инъекций готовят растворением препарата и наполнителя в воде для инъекций. Раствор фильтруют через бактериальные фильтры в асептических условиях, разливают по 0,5 мл во флаконы емкостью 5 мл и сублимируют. Высушенные флаконы закрывают резиновыми пробками и обкатывают металлическими колпачками.

Суспензия цинк-кортикотропина для инъекций выпускается во флаконах по 5 мл и содержит 100 ЕД во флаконе, является препаратом с продленным действием. Препарат представляет собой тонкую суспензию белого цвета, не содержащую крупных, не разбивающихся при встряхивании частиц. При стоянии взвесь оседает, жидкость над осадком бесцветная и прозрачная. Приготавливают суспензию растворением кортикотропина в 0,01 н. растворе хлористоводородной кислоты с последующим добавлением хлористого цинка, консерванта (нипагина) и раствора едкого натра до рН 7,5—8,0.

ПРЕПАРАТЫ ГОНАДОТРОПНЫХ ГОРМОНОВ. Гонадотропин хорионический (*Gonadotropinum chorionicum*). Препарат, содержащий гонадотропные гормоны, получаемый не из желез, а из мочи беременных женщин. Получаемую через клиники и консультации свежую мочу женщин в первой половине беременности подкисляют уксусной кислотой до слабокислой реакции, фильтруют и упаривают в вакуум-аппарате при температуре не выше 35—40°C до 1/10 исходного объема. К полученному остатку после охлаждения добавляют 4 объема 95% спирта. Выпадает обильный осадок, который переносят на фильтр, промывают спиртом и эфиром. Полученный гормон-сырец подвергают

очистке, которая может быть проведена разными способами. По одному из них сырец растворяют в десятикратном объеме воды и центрифугируют. К раствору добавляют реактив, состоящий из хлорида аммония и хлорида магния, а затем раствор аммиака до щелочной реакции для осажденной фосфатом мочи. Осадок отфильтровывают, а к раствору добавляют 4 объема спирта. Образовавшийся осадок собирают на фильтре, промывают спиртом, эфиром, а затем высушивают в эксикаторе над серной кислотой или хлоридом кальция и стандартизируют на неполовозрелых крысах-самцах. Далее приготовление растворов с содержанием 500, 1000 или 2000 ЕД во флаконе проводят по схеме, описанной для АКТГ. Препарат представляет собой стерильный лиофилизированный порошок, который его температуре растворяют в 0,9% растворе хлорида натрия.

Препарат содержит лютеинизирующий гормон, способствующий у женщин переходу развитого фолликула в желтое тело и удлиняющий время его существования, а у мужчин — стимулирующий функцию интерстициальных клеток семенников. Назначается внутримышечно. Список Б.

ПРЕПАРАТЫ ЗАДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА. Адиурекрин (*Adiureginum*). Приготавливается из задней доли гипофиза убойного скота. В препарате содержатся все гормоны, вырабатываемые задней долей гипофиза, в частности антидиуретический гормон, действующий на водно-солевой обмен. Вследствие быстрой потери активности гипофизы тотчас после убоя скота погружают в ацетон для консервирования. Перед производством гипофизы вынимают из ацетона и отделяют заднюю часть. Изрезанное сырье раскладывают на эмалированные подносы и высушивают в вакуум-сушильном шкафу при температуре не выше 40 °С. Высушенную массу затем обезжиривают бензином в аппарате Сокслета. Остатки экстрагента удаляют высушиванием массы под вакуумом, после чего ее порошокуют в шаровой мельнице и стандартизируют на матке, взятой от девственной морской свинки. Таким образом, препарат представляет собой высушенные и испорошкованные железы, прошедшие только обезжиривание (*Pulvis posterioris glandulae pituitariae*). Это мелкий аморфный порошок сероватого цвета, нерастворимый в воде и других обычных растворителях: 1 мг препарата содержит 1 ЕД. Сохраняется в хорошо закупоренных банках, в сухом прохладном месте.

Применяется при несахарном мочеизнурении и ночном недержании мочи. Вводится в ноздрю путем легкого вдыхания (понюшки) в количестве 0,03—0,05 г. Список Б.

Питуитрин (*Pituitrinum*). Приготавливается из адиурекрина, для чего его дважды настаивают на 0,25% растворе уксусной кислоты при температуре 40 °С при частом помешивании. Соединенные вытяжки фильтруют и из фильтрата удаляют белки с помощью диализованного раствора хлорокиси железа. Осадок отфильтровывают и для удаления избытка железа к фильтрату добавляют гидрокарбонат натрия до слабощелочной реакции. Жидкость фильтруют, добавляют уксусной кислоты до pH 3,0—4,0, консервируют 0,3% фенола и в асептических условиях разливают в ампулы по 1 мл. Препарат представляет собой прозрачную бесцветную жидкость кислой реакции. В 1 мл препарата содержится 5 или 10 ЕД. Применяется для усиления родовых потуг, при послеродовых кровотечениях. Действие обуславливается находящимися в препарате гормонами: окситоцином, повышающим тонус гладкой мускулатуры, и вазопрессином, вызывающим сужение кровеносных сосудов. Назначается также при несахарном мочеизнурении и ночном недержании мочи. Список Б. Вводится подкожно или внутримышечно 5—10 ЕД.

Препараты ферментов

Ферментами называются специфические белки, входящие в состав клеток и тканей животных организмов и играющие роль биологических катализаторов.

К наиболее характерным свойствам ферментов относятся термолability, чувствительность к изменению реакции среды и ярковыраженная специфичность действия. При нагревании свыше 50°C активность ферментов заметно падает, а при 80°C они обычно полностью утрачивают свои каталитические свойства. На степень инактивирования фермента влияет и длительность термического воздействия. Для большинства ферментов, выделенных из клеток и тканей животных, оптимальной является температура $37\text{--}40^{\circ}\text{C}$. Активность ферментов резко меняется в зависимости от pH среды. Оптимальное значение pH среды неодинаково для различных ферментов. Каждый фермент, как правило, действует лишь на вполне определенный субстрат или же тип химической связи в молекуле.

Ферменты слизистой оболочки желудка

Пепсин (Pepsinum). Добывают из свиных желудков, для чего слизистую оболочку вместе с подслизистым слоем отделяют от прочих тканей, промывают теплой водой (не выше 40°C), измельчают на мясорубке и в эмалированном или фарфоровом сосуде заливают 0,5% раствором хлористоводородной кислоты из расчета 4 части экстрагента на 1 часть слизистой массы. Смесь настаивают в течение 18 ч при температуре 40°C , часто помешивая, после чего пропускают через полотно и фильтрат обезжиривают, дважды взбалтывая его с бензином или эфиром.

Л. С. Казарновский, В. Н. Солонько и Л. А. Шинянский для экстракции пепсина применили ультразвук.

Измельченный материал помещают в сосуд с водным раствором хлористоводородной кислоты (0,5%) при соотношении 1:4. Сосуд опускают в ванну, заполненную трансформаторным маслом, и после 5-минутного воздействия ультразвука (частота 500 кГц, интенсивность 9 Вт/см^2) жидкость из сосуда сливают, а остаток снова заливают 0,5% раствором хлористоводородной кислоты при соотношении 1:2 и подвергают воздействию ультразвука в течение 3 мин.

Дальнейшая обработка может идти по-разному. В наиболее простом варианте водную вытяжку пепсина выпаривают под вакуумом при температуре не выше 40°C до консистенции густоватого экстракта, после чего полученную массу смешивают с молочным сахаром. Значительно лучше, если пепсин будет освобожден от сопровождающих его веществ. Для этого к водной вытяжке добавляют 0,1 н. раствор аммиака до слабощелочной реакции, а затем фосфатную взвесь с одновременным добавлением раствора аммиака с целью сохранения слабощелочной реакции. Фосфатная взвесь получается смешением 10% раствора хлорида кальция с равным объемом 5,5% раствора двузамещенного фосфата натрия. После добавления фосфатной взвеси жидкость перемешивают и оставляют на 5—6 ч. При этом пепсин, выделенный из раствора при помощи аммиака, адсорбируется на поверхности тончайшей взвеси фосфата кальция $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ и вместе с ним выпадает в осадок. Во избежание элюирования, т. е. обратного перехода фермента в раствор, повторно добавляют аммиак, чтобы сохранить необходимую реакцию среды. Отстоявшуюся жидкость сливают с осадка сифонированием, осадок взмучивают с дистиллированной водой, декантируют, после чего переводят на нутч-фильтр и после промывки отсасывают. Осадок обрабатывают 4% раствором щавелевой кислоты. При этом фосфат кальция переходит в нерастворимый оксалат кальция, а пепсин растворяется. Раствор пепсина фильтруют, осадок промывают водой, промывные воды присоединяют к фильтрату, после чего добавляют такое количество 1 н. раствора аммиака, чтобы жидкость имела pH 2,4—2,6. Далее добавляют пятикратный объем спиртоэфирной смеси (спирта и эфира поровну). Выпадает белый осадок, который собирают на фильтре и здесь же промывают сначала небольшим количеством спиртоэфирной смеси, а затем эфиром. После промывки осадок быстро просыхает в токе теплого воздуха.

Кроме описанного адсорбционного метода, предложенного виднейшим отечественным биохимиком А. Я. Данилевским, очистка пепсина

может быть проведена путем диализа, а также высаливанием нейтральными солями щелочных металлов.

После проверки переваривающей активности полученный пепсин разбавляют молочным сахаром до активности 1:100. Для этой же цели разрешается применять свекловичный сахар. Готовый препарат представляет собой белый или слегка желтоватый порошок кислято-сладкого вкуса со слабым своеобразным запахом. Полностью растворим в воде (коллоидно); раствор прозрачен или слегка мутноват, но не выделяет осадка. Реакция 2% раствора слабокислая (по фенолфталеину). Влагн в препарате должно быть не более 1%. Не должно быть патогенной и гнилостной микрофлоры, сапрофитов допускается не более 2000 колоний в 1 г.

Препарат упаковывают в плотно закрывающиеся стеклянные банки или в банки из белой жести со вложенным пергаментным мешком. Сохраняется в сухом помещении при температуре от 2 до 15°C. По истечении года проверяется его активность. Пепсин в сочетании с гидрохлоридом бетаина (1+4) известен под названием ацидин-пепсина (Acidin-pepsinum). Выпускается в таблетках по 0,5 и 0,25 г. В желудке гидрохлорид бетаина легко гидролизуется и отделяет хлористоводородную кислоту.

Желудочный сок. Пищеварительные соки животных и человека необходимо рассматривать как естественные растворы ферментов, содержащие меньшее количество примесей, чем искусственно получаемые экстракты. При наличии разработанных методов их можно получать в значительных количествах и применять в качестве лекарственных препаратов. К числу таких препаратов должен быть отнесен натуральный желудочный сок (*Succus gastricus naturalis*), получаемый по методу И. П. Павлова от здоровых собак. Для этой цели накладывают желудочную фистулу в сочетании с эзофаготомией. Оперированные таким образом собаки сохраняют способность проглатывать куски мяса, но оно вместе со слюной вываливается через выведенный наружу конец пищевода и в желудок не попадает. Вытекающий через фистулу при таком «мнимом» кормлении желудочный сок отличается чистотой. С целью сохранности к полученному соку добавляют салициловую кислоту в количестве 0,03—0,04%.

Готовый препарат представляет собой прозрачную бесцветную жидкость кислого вкуса со слабым своеобразным запахом. Содержит белки, отчасти в виде нуклеопротеидов, ферменты — пепсин, химозин и липазу, а также хлористоводородную кислоту в количестве 0,5%; pH 0,8—1,0. Из неорганических веществ, кроме HCl, в натуральном желудочном соке содержатся хлориды (NaCl, KCl, NH₄Cl), фосфаты, сульфаты и небольшое количество роданистого водорода. Желудочный сок расфасовывают в склянки по 100—150 мл и сохраняют при температуре от 2 до 10°C в защищенном от света месте. Срок годности 6 мес. При замораживании натурального желудочного сока появляется осадок пепсина, который снова растворяется в нем при комнатной температуре.

Применяется также искусственный желудочный сок (*Succus gastricus artificialis*), представляющий собой водный экстракт слизистой оболочки желудков свиней, подкисленный хлористоводородной кислотой.

Препараты ферментов поджелудочной железы

Панкреатин (*Pancreatinum*). Для получения панкреатина свежие или замороженные поджелудочные железы рогатого скота или свиней (предпочтительнее) измельчают в мясорубке, прессуют и отжатый сок осаждают спиртом. Осадок промывают спиртом, эфиром, сушат и

растирают в порошок. Проверяют активность трипсина и разбавляют молочным сахаром до получения препарата с определенной активностью — 25 ЕД. Выход препарата может быть повышен, если измельченные железы вначале привести к определенной кислотности (рН 4,5), прибавляя буферную смесь, затем массу смешать с песком и подвергнуть прессованию. Протеолитическую активность препарата можно повысить за счет влияния энтерокиназы и иона ^{++}Ca (CaCl_2).

Препарат представляет собой порошок желтоватого цвета. В воде растворяется неполностью. При действии препарата на белок в слабощелочной среде он под влиянием трипсина расщепляется, теряя при этом физические свойства. Так, казеин теряет способность осаживаться при подкислении раствора, а желатин — способность образовывать студень при охлаждении его раствора и вязкость. При действии препарата на крахмальный клейстер он под действием амилазы осахаривается, теряет коллоидные свойства и способность давать синее окрашивание с раствором йода. Сохраняется в стеклянных банках в сухом прохладном месте.

В форме порошка или таблеток применяется при ахилии, панкреатитах и расстройствах пищеварения, связанных с нарушением функции печени и поджелудочной железы.

Протеолитин (Proteolytinum). Препарат, предназначенный для глубокого расщепления белка; содержит комплекс ферментов поджелудочной железы. Свежую поджелудочную железу свиней промывают изотоническим раствором хлорида натрия (стерильным) и медленно замораживают при -16 — -17°C . Для получения протеолитина используют железу с различным сроком хранения: от 2 ч до 90 сут. Оттаивание производят при комнатной температуре не менее 2 ч. После оттаивания измельчают железу в электромясорубке «Волчок». К измельченной массе прибавляют полуторное количество свежеперегнанной дистиллированной воды (по массе) и 10% толуола, взбалтывают 30 мин, оставляют на 5—6 ч при 0 — 5°C , фильтруют через мелкопористую сетку из нержавеющей стали, фильтрат разливают в стерильные флаконы по 10 мл и быстро замораживают. Высушивание препарата из замороженного состояния производят методом сублимации при глубоком вакууме до остаточной влажности 5—6%.

Трипсин кристаллический (Trypsinum crystallisatum). Фермент, выделенный из поджелудочной железы в чистом виде. Применяется для облегчения удаления вязких секретов и экссудатов при воспалительных заболеваниях дыхательных путей (ингаляции), тромбозах и остеомиелитах (внутримышечные инъекции), в офтальмологии — при иритах, иридоциклитах и др. (глазные капли).

Химопсин (Chimopsinum). Препарат поджелудочной железы, содержащий, помимо трипсина, фермент α -химотрипсин. Применяется при лечении гнойных ран, пролежней, ожогов II степени (растворы в 0,25% растворе новокаина), в офтальмологии — при кератитах и язвах роговицы (ванночки с раствором и глазные капли).

Абомин (Abominum). Препарат из сычуга телят и ягнят молочного возраста, содержит сумму протеолитических ферментов желудочно-кишечного тракта. Применяется в форме таблеток по 0,2 г при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся нарушением переваривающей способности и понижением кислотности желудочного сока (гастриты, гастроэнтериты, энтероколиты и др.).

Инкрепан (Inserapum). Сухой экстракт, получаемый из поджелудочной железы крупного рогатого скота. Содержит комплекс нуклеиновых кислот и белковое вещество, обладающее активностью фермента рибонуклеазы. Применяется в таблетках по 0,5 г при гипертонической болезни.

Препараты желчи

Желчь медицинская консервированная (Choleconservata medicata) или **билиарин** (Biliarinum). Препарат, содержащий натуральную желчь убойного скота. Свежесобранную желчь или смесь свежесобранной желчи с желчью, извлеченной из желчных пузырей после их 3-суточной выдержки в холодильнике (в соотношении 3:1) фильтруют и на каждый литр профильтрованной желчи добавляют смесь стабилизаторов, антисептиков и отдушки в следующих количествах: спирта 96% 200 мл, формалина или лизоформа 2 мл, спиртового раствора фурацилина (1 г фурацилина в 1,5 л 70% спирта) 20 мл, душистой эссенции до 4 мл. Смесь тщательно взбалтывают, после 3-суточной выдержки при комнатной температуре разливают в асептических условиях в стерильные флаконы по 250 мл и пастеризуют при температуре 60—63°C в течение 1¼—1½ ч. Применяют в виде компрессов как обезболивающее и рассасывающее средство при хронических артритах, спондилоартрозе, тендовагинитах и др.

Препараты ферментов семенников и стекловидного тела

Лидаза (Lydasa). Препарат, содержащий фермент гиалуронидазу. Получается из семенников крупного рогатого скота. Светло-желтая или золотистого цвета пористая масса, легкорастворимая в воде. Специфическим субстратом гиалуронидазы является гиалуроновая кислота, относящаяся к группе мукополисахаридов. Биологическое значение ее заключается в том, что она является «цементирующим», склеивающим веществом соединительной ткани. Гиалуронидаза вызывает распад гиалуроновой кислоты до глюкозамина и глюкуроновой кислоты и тем самым уменьшает ее вязкость, что вызывает увеличение проницаемости тканей и облегчает движение жидкостей в межтканевых пространствах. Выпускается в ампулах, содержащих по 0,1 г стерильного сухого вещества. Перед употреблением содержимое ампулы растворяют в 1 мл 0,5% раствора новокаина. Применяется внутримышечно или под кожу для размягчения рубцов, появления подвижности в суставах, устранения или уменьшения контрактур, рассасывания гематом.

Ронидаза (Ronidasa). Препарат гиалуронидазы. В отличие от лидазы (специально очищенный препарат для парентерального применения) ронидаза используется для наружного применения. Порошок серовато-желтоватого цвета, выпускаемый во флаконах пенициллинового типа по 5 г. Порошок ронидазы (по 0,5 г и более) наносят на увлажненную изотоническим раствором хлорида натрия стерильную марлевую салфетку, которую накладывают на пораженный участок под вощеную бумагу и мягкую повязку.

Препараты аминокислот

Аминопептид (Aminopeptidum). Раствор аминокислот и низших пептидов, получаемый из казеина, цельной крови крупного рогатого скота, фибринных сгустков или сухого альбумина. Применяется при заболеваниях, сопровождающихся белковой недостаточностью, и необходимы усиленного белкового питания. Вводится внутривенно, подкожно или через зонд в желудок до 1,5—2 л. Выпускается во флаконах по 0,25 и 0,5 л.

Гидролизин Л-103 (Hydrolysinum L-103). Препарат, получаемый при кислотном гидролизе белков крови крупного рогатого скота. В реактор загружают 100 кг сырья (кровь и измельченные сгустки крови), заливают 175 л дистиллированной воды и 28 кг хлористоводородной

кислоты с относительной плотностью 1,18—1,19 и проводят гидролиз при температуре 115—120°C в течение 3 ч при перемешивании. Окончание гидролиза определяют по содержанию аминного азота (не менее 40% к общему азоту). Кислый гидролизат фильтруют и для нейтрализации пропускают через специальные емкости, наполненные ионообменной смолой; рН гидролизата после нейтрализации должен быть 6,6—7,4 (по бромфеноловому синему). Для вытеснения гидролизата из слоя смолы через нее вслед за гидролизатом пропускают дистиллированную воду. Нейтрализованный гидролизат стерилизуют в автоклаве-реакторе под давлением 1,2 атм в течение получаса или под давлением 1 атм в течение часа. К простерилизованному гидролизату добавляют стерильный раствор глюкозы из расчета 20 г вещества на 1 л гидролизата, после чего гидролизат пропускают через фильтр Сальникова со стерилизующими пластинами СФ.

Разливают гидролизат в стерильных условиях в ампулы или герметически закрывающиеся флаконы по 0,25 и 0,5 л.

Гидролизат казеина (*Hydrolysatum caseini*). Продукт, получаемый при кислотном гидролизе казеина. Содержит все незаменимые кислоты и применяется, подобно предыдущему препарату, как источник белка для парентерального питания.

Препараты витаминов

Из сырья животного происхождения вырабатываются препараты витамина В₁₂ (цианокобаламин). В химическом отношении цианокобаламин относится к полипептидам. Является наиболее активным из современных противоанемических средств. Оказывает благоприятное влияние также на функции печени и нервной системы. В разных количествах содержится в камполоне и антианемине — препаратах галенового типа, вырабатываемых из печени животных.

Камполон (*Campolonum*). Концентрированный водный экстракт печени крупного рогатого скота или морских животных (киты, дельфины). Исходное сырье после измельчения в мясорубке помещают в эмалированную чашу с паровым обогревом и при постоянном помешивании нагревают при температуре 70°C до тех пор, пока можно будет легко отделить сок. Сок, отжатый с помощью гидравлического пресса, вновь помещают в выпарительную чашу и нагревают при той же температуре, пока объем его не составит 40% от первоначального. При этом основная масса белков коагулирует. Осадок отделяют фильтрованием, фильтрат переводят в отстойник, доводят 96% спиртом из расчета 0,7 л на 1 л жидкости, перемешивают и дают отстояться. От вновь выпавших белков осветленную жидкость отделяют сифоном: от осадка отфильтровывают максимальное количество жидкости, которое присоединяют к слитому спиртовому раствору. Далее спиртовой раствор перекачивают в вакуум-аппарат, отгоняют спирт и сгущают при температуре не выше 60—65°C. Сгущенную вытяжку, имеющую относительную плотность 1,14—1,15, фильтруют через ткань и вновь нагревают до 90—92°C (для полного удаления белков), после чего осадок отделяют центрифугированием. На 1 л прозрачного экстракта добавляют 7 мл 20% хлористоводородной кислоты и 2,5 фенола, а затем разливают в ампулы по 2 мл. Камполон представляет собой прозрачную темно-желтого цвета жидкость, содержащую до 1,3 мкг цианокобаламина в 1 мл. Кроме того, в камполоне содержатся другие вещества печеночной ткани. Сохраняется в прохладном месте, защищенном от света. Срок годности 12 мес. Применяется при злокачественном малокровии и других формах анемии, а также при гепатитах, циррозах печени, атрофических гастритах.

Фосфорсодержащие органопрепараты

МАП (МАР). Мышечно-адениловый препарат, содержащий не менее 0,2% адениловой кислоты (аденозинмонофосфорная кислота — АМФ). Препарат МАП получают методом биологического синтеза из пивных дрожжей. Жидкие пивные дрожжи загружают в стальной чан и при помощи барботера перемешивают 30 мин. После отстаивания в течение 12 ч промывную воду декантируют, а в дрожжах определяют содержание живых клеток, которых должно быть не менее 70%. Промывные дрожжи (800 кг) сжатым воздухом перекачивают в один из 4 реакторов-автолизаторов на автолиз. При автолизе нуклеиновая кислота, содержащаяся в пивных дрожжах, под влиянием фермента нуклеиназы расщепляется на четыре нуклеотида: дрожжевую адениловую, гуаниловую, цитидиловую и уридилловую кислоты. Под влиянием энзима фосфатазы, содержащейся в дрожжах, дрожжевая адениловая кислота разлагается на аденозин и фосфорную кислоту.

Реакторы для автолиза снабжены мешалками и паровой рубашкой. После загрузки люк реактора герметически закрывают и из мерника вливают толуол (10,4 кг), включают мешалку, пускают воду на обратный холодильник и температуру доводят до 38 °С. Процесс автолиза длится 38 ч, после чего холодильник переключают на прямой и температуру поднимают до 103—105 °С. При температуре 80 °С начинают отгонку толуола, который собирают в стеклянный баллон. При температуре 103—105 °С массу кипятят до исчезновения пены. Весь процесс заварки длится 5 ч. Заваренный автолизат (790 кг) порциями подают на вертикальную центрифугу периодического действия. Время центрифугирования 45 мин. Фильтрат собирают, а остаток выбрасывают. Фильтрат автолизата (500 кг) упаривают в вакуум-выпарительном аппарате при температуре 70—75 °С и вакууме 550—600 мм рт. ст. Упаренный автолизат (100 кг) передают на фосфорилирование.

В процессе фосфорилирования под влиянием энзима фосфатазы из фосфорной кислоты и аденозина синтезируется мышечно-адениловая кислота. Процесс этот обратимый, поэтому необходимо строго следить за продолжительностью операции и температурным режимом. Процесс фосфорилирования проводят в присутствии фосфорного буфера, который готовят следующим образом: в емкость загружают 79,8 л обессоленной воды, 10, 15 кг 70% пищевой фосфорной кислоты, тщательно размешивают и постепенно добавляют 17 кг 40% раствора NaOH, доводя pH до 6,8—7,0. Затем добавляют 19,5 кг сахара и размешивают до полного его растворения.

В реактор, снабженный рубашкой для подогрева паром и охлаждения водой и якорной мешалкой, засасывают вакуумом упаренный автолизат (100 кг) и фосфорный буфер (126, 49 кг). Затем включают мешалку и поднимают температуру до 38 °С.

Отдельно в реакторе готовят первую порцию смеси, состоящей из 450 кг свежих пивных дрожжей, 8,1 кг сахара и 4,1 кг толуола. Сахар добавляют за 15—30 мин до загрузки, а толуол — перед самой загрузкой. Смесь перемешивают 15—30 мин и перекачивают в реактор на фосфорилирование. После прибавления первой порции дрожжей температуру смеси поднимают до 38 °С и дают выдержку 1 ч. За это время в реакторе готовят вторую порцию, состоящую из 450 кг свежих пивных дрожжей, 3,9 кг сахара и 4 кг толуола. Эту вторую порцию смеси по окончании фосфорилирования первой порции смеси перекачивают также на фосфорилирование в реактор. Температуру массы поднимают до 38 °С и дают выдержку 1 ч.

По окончании процесса фосфорилирования температуру массы быстро поднимают до 102—105 °С и ведут заваривание до полного удаления пены в течение 5 ч с одновременной отгонкой толуола. Заваренный фосфорилат центрифугируют, фильтрат сливают и упаривают в вакуум-выпарном аппарате при температуре 75 °С. Упаренный фосфорилат перекачивают в вакуум-выпарной аппарат, куда помещают 43 кг глицерина, поднимают температуру до 105 °С и массу кипятят 40 мин. При этом мышечная адениловая кислота (МАК) и фруктозофосфорная кислота (которая также образуется в процессе фосфорилирования из фруктозы) смешиваются с глицерином. Сваренный МАП центрифугируют и смешивают со спиртом из расчета 23 л 100% спирта на 100 л готового МАП. Готовый МАП после консервации спиртом анализируют, выход его составляет 430 л. МАП выпускается во флаконах по 100 мл. Представляет собой густую жидкость бурого цвета с запахом сушеных грибов, вкус солоновато-сладкий. Применяется МАП при миокардиодистрофии, грудной жабе, миокардиосклерозе, гипертонии, спазме периферических сосудов, инфаркте миокарда.

Препараты неспецифического действия

Спленин (Spleninum). Биологически активный безбелковый гормональный препарат, получаемый по методу В. П. Комиссаренко из селезенки крупного рогатого скота. Поступившую в цех селезенку в количестве 205 кг загружают в холодильную камеру и подвергают автолизу в течение 120—144 ч при температуре 5—6 °С. Затем выгруженную из холодильной камеры селезенку (204,2 кг) измельчают в мясорубке типа «Волчок». Полученный фарш (200 кг) загружают порциями по 30—40 кг в реактор, куда поступает из мерника дихлорэтан (400 кг). Первые 4 ч экстракцию проводят при непрерывно действующей мешалке, в последующие дни массу перемешивают так, что-

бы в общей сложности время перемешивания было не менее 6 ч в сутки. На 8-й день экстракту дают отстояться, затем перекачивают в вакуум-выпарной аппарат для окончательного удаления дихлорэтана путем отгонки при температуре не более 45 °С и вакууме 650 мм рт. ст. в течение 22 ч. К полученному остатку водного экстракта (5 л) прибавляют 1 л 70% спирта и при помешивании подогревают до 40 °С. Подогретую массу переносят в две 5-литровые бутылки с тубусом, прибавляют еще 0,5 л 70% этилового спирта и 1 кг петролейного эфира, взбалтывают 10 мин, после чего смесь отстаивается до разделения фракций. Спиртовую фракцию, содержащую спленин, сливают в емкость. Операцию повторяют 2—3 раза. Спиртоводные извлечения объединяют и в вакуум-выпарном аппарате отгоняют спирт. Полученный водный остаток спленина подвергают высаливанию с помощью химически чистого хлорида натрия (15 г), раствор фильтруют. Отфильтрованный водный раствор спленина в количестве 1,4 л разбавляют 3,1 л изотонического раствора хлорида натрия, прибавляют 0,5 л спирта в качестве консерванта с таким расчетом, чтобы готовый продукт содержал 9,5—10,5% спирта. Смесь фильтруют и подвергают стерилизации облучением в боксе ртутно-кварцевой лампой в течение 15 мин. После облучения термолабильный раствор спленина фильтруют через фильтр Зейтца в стерильные баллоны и передают на ампулирование. Препарат выпускается в ампулах по 1 мл.

Спленин применяется для лечения токсикозов — как профилактическое средство при ранних сроках беременности для предотвращения перехода легких форм токсикоза в тяжелые, а также для лечения и предупреждения лучевой болезни и гипопаратиреоза.

Пантокрин (Pantocrinum). Представляет собой спиртовой экстракт молодых неокостеневших рогов (панты) пятнистого оленя, марала и изюбра. Панты после распаривания острым паром очищают от шерсти и кожи, распиливают на дисковой мельнице на куски, а затем измельчают в крупный порошок. Измельченные панты трижды в течение 3 сут мацерируют 50% спиртом, подкисленным уксусной кислотой (0,5%) при периодическом помешивании. Экстрагента берут из расчета на 1 кг сырья 3,5 л для первого настаивания, 3 л — для второго и 2,5 л — для третьего. Вытяжкам дают отстояться при температуре около 0° в течение 3—5 сут с целью очистки их от белков, после чего их фильтруют и прибавляют столько 50% спирта, чтобы общий объем препарата составлял 9 л на каждый килограмм пантов. Затем проверяют pH экстракта, который должен быть в пределах 5,4—5,8. При необходимости добавляют уксусную кислоту или едкий натр. Сухой остаток должен быть в пределах 0,65—0,85%. После этого раствор фильтруют и разливают в ампулы по 1 мл или во флаконы по 50 мл. В последнем случае к экстракту добавляют для запаха пищевую эссенцию из расчета 1 мл на 1 л препарата. Пантокрин применяется при неврастении, общем переутомлении, гипотонии, пониженной половой функции, миастении сердца. Средство заимствовано из китайской медицины, в которой панты весьма популярны; применяется в форме порошка и настоя (водный или спиртовой).

ГЛАВА 21

СИРОПЫ

Сиропами (Sirupi) называются препараты, представляющие собой концентрированные растворы сахара в воде и перебродивших ягодных соках, а также смеси их с растворами лекарственных веществ, настоями и экстрактами. Это густоватые вследствие высокого содержания в них сахара (до 64%) прозрачные жидкости с запахом и вкусом веществ, входящих в их состав. Основное назначение сиропов — скрывать неприятный вкус основных лекарственных веществ. В этом отношении они являются незаменимыми составными компонентами лекарств, прописываемых детям.

Для приготовления сиропов применяется сахар высшей очистки — рафинад, который содержит не менее 99,9% сахарозы в пересчете на

сухое вещество и не более 0,4% воды. Сахар рафинад совершенно белого цвета, ультрамарином не подсинивается. Присутствие его в сахаре может быть причиной порчи сиропов вследствие появления в них сероводорода.

Сахар в безводном спирте нерастворим, но по мере разбавления спирта водой растворимость сахара соответственно повышается. Так, например, при комнатной температуре в 70% спирте уже растворяется около 16%, а в 40% — до 37% сахара.

Водные растворы сахара при нормальном давлении кипят при температуре выше 100°C. Например, сироп, содержащий 50% сахара, закипает при 101,8°C, 60% — при 103°C, 65% — при 103,8°C, 75% — при 107°C.

Классификация и номенклатура сиропов

Из определения, которое было выше дано сиропам, следует, что они могут быть разделены на две группы. К первой группе относятся сиропы, которые применяются исключительно как средства, исправляющие вкус. Таковыми будут прежде всего сироп, именуемый ГФХ «сахарным», а также все фруктово-ягодные сиропы. Эти сиропы сами по себе лекарственными средствами не являются, но входят как вкусовые компоненты в лекарства, отпускаемые аптеками, или, что не менее важно, служат основой для приготовления более сложных препаратов — второй группы сиропов, которые можно назвать лекарственными, поскольку они содержат те или иные лекарственные средства.

Вкусовые сиропы

Сахарный сироп (*Sirupus sacchari*). Сахарный сироп готовят в медно-луженых сироповарочных котлах с паровым обогревом. Котел снабжен крышкой, часть которой сделана откидной. На крышке имеется вытяжная труба для отвода пара. Для размешивания массы котел снабжен якорной мешалкой, вращающейся со скоростью 47 об/мин. Мешалка приводится в движение от мотора, установленного на крышке, через редуктор. Готовый сироп спускают через нижний патрубок, выходное отверстие которого закрывается клапаном. Для регулирования его имеется винтовое устройство, вращающееся штурвалом через тягу. Для варки небольших количеств сиропа вполне пригодны паровые чугунные эмалированные чаши, которые закрывают деревянной крышкой, а перемешивание производят с помощью деревянного весла.

Для приготовления сиропа в котел сначала набирают воду из расчета 0,36 л на 0,64 кг сахара, затем в рубашку впускают пар, нагревают воду до 60—70°C и при непрерывном размешивании всыпают частями рассчитанное количество сахара. После полного растворения сахара сиропу дают 2 раза вскипеть. Образующуюся пену (белковые и слизистые вещества) снимают шумовкой. Варка сиропа должна быть непродолжительной (нагревание для растворения сахара 35—40 мин и двукратное кипячение 20—25 мин), так как иначе сироп пожелтеет вследствие частичного разложения (карамелизация) сахара. Признаком готовности сиропа является прекращение образования пены на его поверхности. Полный процесс карамелизации протекает при нагревании сахара до 180—190°C, частично же он может протекать и при 110—120°C, если кипятить сироп длительно. В ликероводочном производстве сахар специально карамелизуется для приготовления колера, которым подкрашиваются цветные напитки.

Готовый сироп спускают в горячем состоянии через нижний патрубок, процеживают через металлическую сетку для задержания случайных примесей и в горячем состоянии фильтруют. Применяемые фильтры могут быть разной конструкции.

Спускать из варочного котла, процеживать и фильтровать сахарный сироп следует обязательно в горячем состоянии, так как остывший сироп очень вязкий.

При варке сиропа в малых количествах его сливают, постепенно опрокидывая паровую чашу, через густое металлическое сито и в горячем состоянии фильтруют через несколько слоев марли.

Сахарный сироп представляет собой прозрачную бесцветную густоватую жидкость без запаха, чисто сладкого вкуса, нейтральной реакции; плотность 1,308—1,315.

Вишневый сироп (*Sirupus Cerasi*). **Малиновый сироп** (*Sirupus Rubi idaei*). Вишневый и малиновый сиропы приготавливаются путем растворения 62 частей сахара в 38 частях перебродившего прозрачного ягодного сока. Свежие ягоды малины и вишни содержат до 82% воды и в числе растворенных веществ до 10% сахара (сахароза и инвертный сахар), органические кислоты (1,3—2,7% в пересчете на яблочную кислоту), пектины, дубильные вещества, красящие вещества и аскорбиновую кислоту (примерно 25 мг%).

Для получения устойчивых препаратов весьма существенно, чтобы из ягодного сока были удалены пектиновые вещества, иначе после кипячения сока с сахаром и последующего охлаждения они вызовут превращение сиропа в студневидную массу.

Процесс приготовления ягодных сиропов начинается с сортировки сырья, из которого должны быть удалены все испорченные и недозревшие ягоды, а также попавшие в качестве примеси веточки и листья, плодоножки (у вишни), чашечки и плодоложа (у малины). Отсортированные ягоды далее превращают в кашцеобразную массу с помощью вальцовой дробилки. Ширина щели между валками устанавливается для малины 2—3 мм, а для вишни—3—4 мм с учетом, что при этом будут дробиться и ее косточки. Валки вращаются со скоростью 50—100 об/мин.

Полученную ягодную массу помещают в широкогорлые стеклянные баллоны, наполняя их примерно на $\frac{2}{3}$ емкости, сверху посыпают небольшим количеством сахара (1,5—2%), закрывают баллоны пробками с двумя отверстиями и оставляют бродить при температуре 20—25°C в продолжение нескольких дней. В одно отверстие пробки должна быть вставлена стеклянная трубка, нижний конец которой почти достигает дна сосуда. В другое отверстие вставляют изогнутую стеклянную трубку, нижний конец которой находится под пробкой, а верхний должен быть опущен в сосуд с водой (чтобы можно было следить за выделением CO_2). Смесь время от времени перемешивают покачиванием. Брожение считают законченным тогда, когда прекратилось выделение CO_2 и проба профильтрованного сока не мутится от прибавленного в половинном количестве спирта. Пектиновые вещества нерастворимы в спирте и, если брожение не закончилось, выпадут в осадок. Протекающее одновременно спиртовое брожение (сбраживаются сахара) способствует осветлению сока. Брожение можно проводить также в дубовых бочках. По окончании брожения ягодную массу процеживают через полотняный фильтр-мешок, а остаток отжимают под прессом, постепенно усиливая давление. Для прессования обычно применяются ручные винтовые прессы с дифференциальной головкой.

Собранному ягодному соку дают отстояться в течение 2—3 дней, после чего его осторожно сливают с осадка, фильтруют и немедленно

готовят сироп. Для этого переводят сок в сироповарочный котел, нагревают до 70°C, растворяют сахар в соответствующей пропорции и дают сиропу вскипеть (снимая пену), после чего сливают его в стеклянную посуду, при необходимости фильтруя через тройной слой марли. Для ягодных сиропов котлы должны быть из красной меди (нелуженые). От олова сиропы приобретают грязный оттенок. Длительное кипячение и нахождение в медном котле вызовут появление в сиропе меди и потерю аромата. Предпочтительнее пользоваться котлами, покрытыми эмалью, никелем или серебром.

ГФХ разрешила приготовление вишневого и малинового сиропов из соответствующих пищевых экстрактов высшего качества. В этом случае 4 весовые части экстракта смешивают с 96 весовыми частями сахарного сиропа.

Вишневый сироп прозрачен, темно-вишневого цвета, с приятным характерным запахом (от присутствия бензальдегида, образовавшегося в результате расщепления амигдалина, находившегося в косточках) и кислотовосладким вкусом. Малиновый сироп ярко-малинового цвета, с приятным запахом и кислотовосладким вкусом. Плотность 1,305—1,330 (для обоих сиропов). Хранятся в тщательно закрытых склянках, в прохладном темном месте.

Лекарственные сиропы

Алтейный сироп (*Sirupus Althaeae*). Приготавливается смешением 2 частей сухого экстракта алтейного корня с 98 частями сахарного сиропа. При отсутствии экстракта можно исходить из алтейного корня. Для этого 4 части изрезанного алтейного корня мацерируют в течение 4 ч 50 частями воды в присутствии 1 части 90% спирта (консерванта). Полученную вытяжку процеживают, не выжимая остатка. В 36 частях фильтрата при нагревании растворяют 64 части сахара, дают сиропу вскипеть, упаривают до 95 частей и к сиропу прибавляют 5 частей спирта в качестве консерванта. Алтейный сироп представляет собой густоватую прозрачную жидкость желтоватого цвета, со слабым своеобразным запахом, сладкого вкуса. Плотность 1,322—1,327. Хранится в склянках емкостью не более 200 мл, в прохладном месте. Применяется в качестве отхаркивающего средства в микстурах.

Ревенный сироп (*Sirupus Rhei*). Приготавливается путем растворения 1,25 части сухого экстракта ревеня в смеси из 2 частей 90% спирта и 3 частей укропной воды. Профильтрованный раствор смешивают с 95 частями сахарного сиропа и дают вскипеть. При отсутствии экстракта можно исходить из корневищ и корней ревеня. Для этого 5 частей изрезанных корней и корневищ ревеня мацерируют 50 частями воды в течение 12 ч. Для полноты извлечения эмодинов (вещества с характером слабых кислот) добавляют 1/2 части поташа. Вытяжку сливают, остаток слегка отжимают, жидкости смешивают, кипятят и фильтруют. В 36 частях фильтрата при нагревании растворяют 64 части сахара, дают сиропу вскипеть, упаривают до 95 частей и к сиропу прибавляют 3 части укропной воды и 2 части спирта. Ревенный сироп представляет собой жидкость буро-красного цвета со своеобразным запахом и вкусом; смешивается со спиртом, образуя прозрачный раствор. С водой дает прозрачный или слабоопалесцирующий раствор. Плотность 1,310—1,344. Должен давать с аммиаком характерную реакцию на антрагликозиды. Ревенный сироп легко портится. Ввиду этого его разливают еще горячим в склянки небольшой емкости, которые тотчас закупоривают и пробки заливают парафином. Хранят в прохладном темном месте. Применяется per se в детской практике как легкое слабительное.

Солодковый сироп (*Sirupus Glycyrrhizae*). Приготавливается путем смешения 4 частей густого экстракта солодкового корня при слабом нагревании с 86 частями сахарного сиропа, после чего прибавляют 10 частей 90% спирта. Солодковый сироп представляет собой жидкость желтовато-бурого цвета со своеобразным вкусом и запахом. Плотность 1,29—1,31. Хорошо сохраняется в прохладном месте. Применяется как отхаркивающее и легкое слабительное *per se* или в микстурах.

Пертуссин (*Pertussinum*). Представляет собой раствор 12 частей жидкого экстракта тимьяна или чабреца и 1 части бромиды калия или натрия в смеси из 82 частей сахарного сиропа и 5 частей 96% спирта. В чугунный эмалированный бак загружают сахарный сироп и при перемешивании растворяют в нем бромид калия. Затем добавляют смесь жидкого экстракта и спирта, снова перемешивают в течение 15 мин и оставляют отстаиваться в течение 24 ч. После отстаивания жидкость фильтруют через тройной слой марли и разливают в склянки по 100 г. Пертуссин представляет собой темно-бурую жидкость с ароматным запахом и сладким вкусом. Плотность 1,22—1,27. Сохраняется в прохладном месте. Применяется в детской практике как отхаркивающее и смягчающее кашель средство при бронхитах и коклюше.

Сироп шиповника (*Sirupus fructi Rosae*). Вырабатывается из водного концентрата и инвертированного сахарного сиропа (для стабилизации аскорбиновой кислоты). В эмалированный сироповарочный котел с паровым обогревом и якорной мешалкой загружают, согласно рецепта, сахарный песок и воду и после добавления лимонной (или винно-каменной) кислоты нагревают 30—40 мин при температуре 90°C. За это время около 30% сахара инвертируется. После некоторого охлаждения сироп насосом перекачивают в фильтр-пресс. Фильтрат собирают в мерник, откуда его определенными порциями спускают в смеситель. Туда же из мерника поступает концентрат шиповника. После перемешивания смесь перекачивают насосом в сборник-мерник, откуда сироп поступает в разливочный аппарат (в склянки по 100 и 200 г), а оттуда на расфасовочный конвейер и далее на упаковку. Препарат представляет собой красновато-коричневую сиропообразную жидкость без взвешенных частиц. Вкус сладкий с привкусом и запахом, присущим плодам шиповника. Сухих веществ 71—73%, аскорбиновой кислоты не менее 4 мг в 1 мл, сахара не менее 50%. Плотность 1,37. Лучше хранить при температуре не выше 12°C. Суточная доза 1—3 чайные ложки при гипо- и авитаминозах С в детской практике.

Сироп алоэ с железом (*Sirupus Alōe cum ferro*). К 881 части сиропа из сока алоэ добавляют 100 частей свежеприготовленного раствора хлорида железа закисного с содержанием 20% железа, 15 частей разведенной хлористоводородной кислоты и 4 части лимонной кислоты (или винно-каменной). Плотность 1,28—1,33. Содержание окисного железа должно быть не более 0,002%. Фасуют по 100 и 200 г в склянки бесцветного стекла. Применяется при анемиях. В неблагоприятных условиях хранения (в темном месте или в склянке из темного стекла) сироп алоэ с железом постепенно превращается в бурую жидкость, что обуславливается окислением хлорида железа закисного и превращением его в соединение окисного железа. Если процесс окисления находится в начальной стадии, сироп еще можно исправить, выставив склянки с ним на солнечный свет.

Испытание сиропов

При испытании во всех сиропах определяют плотность, а при указаниях ГФХ и МРТУ проверяют на тяжелые металлы, крахмальную патоку, сернистый ангидрид, красители.

АРОМАТНЫЕ ВОДЫ

Ароматными водами (*Aquae aromaticae*) называются препараты, содержащие в водном или водно-спиртовом растворе эфирные масла. Это прозрачные или слабоопалесцирующие жидкости, обладающие запахом входящих в них веществ. Лечебное значение ароматных вод, как правило, ограничивается исправлением вкуса или запаха лекарств, в состав которых входят вещества с неприятными органолептическими свойствами. Однако они обладают и некоторым собственным терапевтическим проявлением, сказывающимся в слабом антисептическом и слюногонном действии, повышении двигательной и всасывающей способности желудка. Обособленно стоит такой препарат, как горькоминдальная вода, которая применяется как лекарственное средство при некоторых заболеваниях.

Ароматные воды могут получаться двумя способами: 1) перегонкой эфиромасличного растительного сырья с водяным паром и 2) растворением в воде эфирных масел. Раньше ароматные воды получались исключительно перегонкой. Второй способ стал широко применяться как более быстрый и простой. Однако нужно иметь в виду, что идентичными ароматные воды одного названия, но полученные разными способами считать нельзя. При перегонке в ароматную воду переходит весь комплекс летучих ароматических веществ, типичных для данного растения. При приготовлении ароматной воды из полученного из этого растения эфирного масла препарат будет лишен тех компонентов эфирного масла, которые как более легко растворимые в воде ушли с отгонкой воды (конденсат).

Ароматные воды, получаемые перегонкой
(*Aquae aromaticae per distillationem parandae*)

Способ получения ароматных вод перегонкой с водяным паром принципиально ничем не отличается от способа получения эфирных масел по методу перегонки с водяным паром. Различие состоит лишь в том, что в случае приготовления ароматных вод процесс перегонки ведут с таким расчетом, чтобы эфирное масло после конденсации его паров полностью растворилось в определенном количестве водного отгона. С целью повышения концентрации эфирного масла в ароматной воде, а также для стабилизации препарата часто добавляют спирт (до 20%), примешивая его к отгону в приемнике (горькоминдальная вода) или вводя его в смесь, которой замачивают сырье перед перегонкой (кориандровая вода). Ввиду однотипности производственных процессов одинаковы и теоретические основы, на которых они базируются.

Теоретические основы процесса перегонки эфирных масел с водяным паром

При перегонке эфирных масел с водой имеют дело с бинарными системами, состоящими из двух жидкостей, взаимно нерастворимых и химически друг на друга не действующих¹. Для этих смесей характерно, что они кипят при температуре более низкой, чем любой из компонентов в отдельности. Например, бензальдегид кипит при 173,3°C (при нормальном давлении), а смесь его с водой — при 97,9°C. Далее

¹ В этом определении имеется некоторая приближенность, поскольку эфирные масла немного растворимы в воде.

нужно отметить, что как бы высока ни была точка кипения данного вещества, с водой оно будет перегоняться при температуре всегда ниже 100°C , так как точка кипения смеси ниже точки кипения любого компонента, в том числе и воды. Например, перегонке подвергается однокомпонентная система — вода. В этом случае вода закипит при той температуре, при которой давление ее паров станет равным внешнему давлению, т. е. при 100°C , если давление будет равно $10,13 \cdot 10^4 \text{ Н/м}^2$ (760 мм рт. ст.). При этом температура не будет изменяться в течении всего процесса перегонки. Допустим, что к воде добавлено эфирное масло. Над поверхностью такой смеси будет обнаруживаться давление пара каждой из этих жидкостей. По закону Дальтона общее давление смеси паров равно сумме парциальных давлений компонентов:

$$P = P_{\text{в}} + P_{\text{м}},$$

где $P_{\text{в}}$ — парциальное давление воды; $P_{\text{м}}$ — парциальное давление эфирного масла.

В результате давление паров смеси достигает атмосферного еще до кипения воды. Если взять, например, скипидар и воду, то при атмосферном давлении первый закипит при 160°C , а вторая — при 100°C , но при совместной перегонке они будут перегоняться при $95,5^{\circ}\text{C}$, потому что при этой температуре парциальное давление скипидара равно $1,52 \cdot 10^4 \text{ Н/м}^2$ (114 мм рт. ст.), а воды — $8,61 \cdot 10^4 \text{ Н/м}^2$ (646 мм рт. ст.), что в сумме дает $10,13 \cdot 10^4 \text{ Н/м}^2$ (760 мм рт. ст.). Здесь имеет место явление, когда часть давления паров одной жидкости (вода) перекладывается на пары другой жидкости (скипидар). Таким образом достигается тот же эффект, который получился, если бы давление при перегонке скипидара было понижено до 114 мм рт. ст., или, что то же для воды — до 646 мм рт. ст. Необходимо добавить, что температура перегонки разбираемой смеси ($95,5^{\circ}\text{C}$) будет постоянной до тех пор, пока скипидар находится в виде самостоятельной фазы. Как только она исчезнет и остатки скипидара растворятся в воде, изменятся и давление, и температура, и соотношение в смеси паров компонентов.

Для вычисления соотношения в смеси паров эфирного масла и воды исходят из закона Дальтона. Для разбираемой смеси скипидар + вода пары воды будут занимать объем:

$$\begin{aligned} &760 - 100 \\ &646 - x \\ x &= \frac{646 \cdot 100}{760} = 85\%, \end{aligned}$$

а пары скипидара:

$$x_1 = \frac{114 \cdot 100}{760} = 15\%.$$

Для вычисления весовых количеств компонентов в смеси (или, что то же, в отгоне) исходят из формулы:

$$\frac{g_{\text{в}}}{g_{\text{м}}} = \frac{M_{\text{в}} \cdot P_{\text{в}}}{M_{\text{м}} \cdot P_{\text{м}}},$$

где $M_{\text{в}}$ и $M_{\text{м}}$ — массы паров воды и эфирного масла; $P_{\text{в}}$ и $P_{\text{м}}$ — их парциальное давление; $M_{\text{в}}$ и $M_{\text{м}}$ — их относительная молекулярная масса.

Из этой формулы следует, что при перегонке двух жидкостей, взаимно нерастворимых и не действующих друг на друга химически, весовые количества их в смеси паров относятся как произведения их парциальных давлений на молекулярную массу.

Поставив в формулу соответствующие значения для смеси скипидар+вода, получим:

$$\frac{g_{\text{в}}}{g_{\text{м}}} = \frac{646 \cdot 18}{114 \cdot 136} = \frac{11628}{15504} = \frac{0,75}{1},$$

т. е. одна весовая часть скипидара при нормальном давлении отгоняется с 0,75 частями воды, или, если выразить в процентах содержание воды (в) в смеси паров:

$$v = \frac{(0,75 + 1) - 0,75}{100 - v} \cdot 100 = 42,9\%,$$

а содержание скипидара (м) в смеси паров:

$$m = \frac{(0,75 + 1) - 1}{100 - m} \cdot 100 = 57,1\%.$$

Рассчитывая процентный состав смеси паров (или, что то же, отгона), мы одновременно узнаем и теоретический расход пара на гидродистилляцию эфирного масла. Наблюдаемые на практике отклонения от теоретических данных обычно невелики. Например, по данным А. Н. Обухова и А. П. Кондрацкого, на перегонку 1 кг тминного масла практически расходуется от 5,6 до 7,3 кг пара (теоретически 5,12 кг); расход пара на перегонку 1 кг мятного масла составляет до 9,9 кг, а вычисление (по ментолу) дает 8,4 кг и т. д.

При отгонке же эфирных масел из растительного сырья пара расходуется значительно больше, чем при перегонке выделенных масел. Причина заключается в том, что эфирные масла в растениях находятся в железках, канальцах, вместилищах. Следовательно, нет непосредственного контакта эфирного масла с водой. Пока масло диффундирует через клеточные стенки, пар расходуется напрасно. Имеет значение также поверхностное сцепление частиц сырья и эфирного масла, которое удерживает некоторое количество эфирного масла. Наконец, жирные масла, воски и смолы являются немаловажным фактором, влияющим на повышение расходов пара. Эти вещества, растворяясь в эфирном масле, понижают упругость его паров, вследствие чего возрастает количество воды в дистилляте.

В случае приготовления ароматных вод путем перегонки процессу дистилляции обычно предшествует настаивание сырья с водой в течение 12 ч, иногда в присутствии спирта. Благодаря этому значительно облегчается диффузия эфирного масла из канальцев (например, у кориандра) и вместилищ и удается получить дистиллят требуемой концентрации.

Аппаратура. Для получения ароматных вод путем перегонки применяются те же перегонные установки, что и для получения эфирных масел, с той лишь разницей, что вместо флорентийской склянки (разделительный сосуд) применяют обычные приемники — стеклянные баллоны.

На рис. 113 приведена схема такой перегонной установки, которая состоит из куба 4, конденсатора 15 и приемника 19. Куб защищен паровой рубашкой 3, снабжен перфорированным змеевиком-барботером 6 для впуска острого пара; имеет спускной кран 7 и сверху закрывается крышкой 1 с пароотводной трубкой-хоботом 2, посредством которой он соединяется с конденсатором. С помощью лебедки 13 поднимают крышку куба. В куб на ложное дно 5 и слой полотна 18 помещают растительное

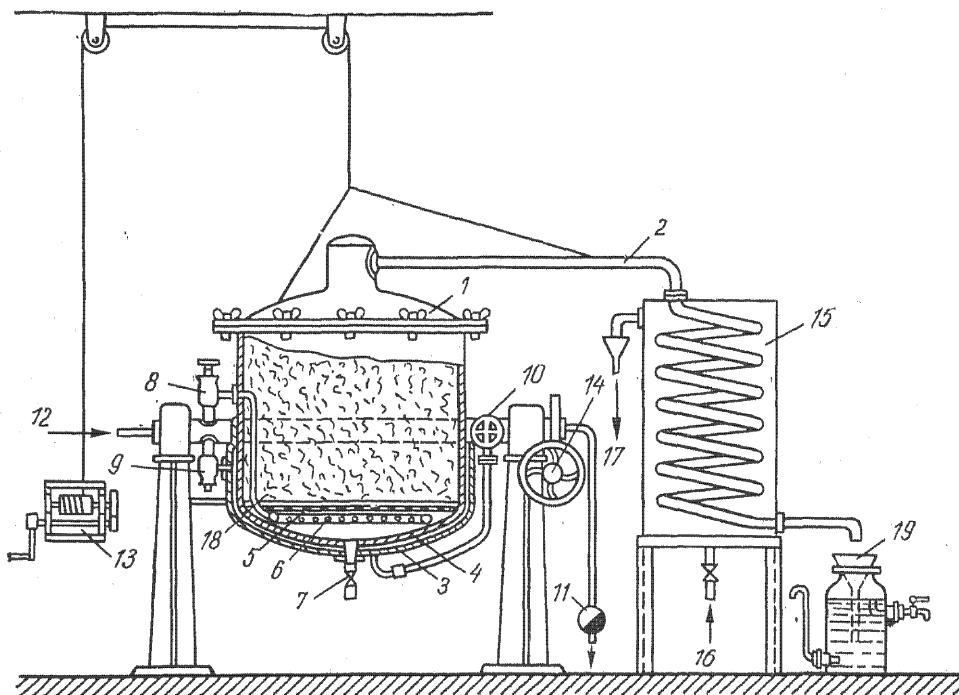


Рис. 113. Установка для получения ароматных вод. Объяснение в тексте.

сырье, которое при необходимости замачивают водой или смесью из воды и спирта. Крышку после этого опускают и герметично соединяют с корпусом с помощью болтов. Через вентиль 9 впускают пар в паровую рубашку, а через вентиль 10 выпускают отработанный («мятый») пар и конденсат, которые через конденсационный горшок 11 проходят в канализацию. Через вентиль 8 и барботер 6 в куб впускают пар, который равномерно проходит через растительную массу и увлекает за собой эфирное масло. Пары эфирного конденсата поступают в приемник. Охлаждающая вода в конденсатор поступает снизу через трубу 16. После окончания перегонки перекрывают вентили 8 и 9, дают кубу остыть, сливают жидкость через кран 7, поднимают крышку и разгружают куб, опрокидывая его с помощью зубчатого механизма 14.

ПРЕПАРАТЫ. Горькоминдальная вода (*Aqua Amygdalarum amara*). В качестве лекарственного средства стала применяться с начала XIX века. Сырьем для получения этой ароматной воды служат семена горького миндаля (*Amygdalus communis* L. var *amara*). Семена не содержат эфирного масла в свободном состоянии: оно находится в связанной форме, в форме глюкозида амигдалина. По этой причине перегонке должно предшествовать расщепление амигдалина, которое в определенных условиях (в присутствии воды при комнатной температуре) совершается под влиянием находящегося в семенах фермента эмульсина.

Семена горького миндаля богаты жирным маслом (до 50%), представляющим ценность как медицинский и пищевой продукт. Поэтому воду горького миндаля получают из обезжиренных семян, из их жмыхов. Для получения горькоминдальной воды 12 частей крупноизмельченных жмыхов семян горького миндаля помещают в перегонный куб, заливают 20 частями воды, тщательно перемешивают и в закрытом кубе настаивают в течение 12 ч при комнатной температуре. При этом амигдалин и эмульсин как вещества, растворимые в воде, извлекаются ею. Одновременно протекает гидролиз амигдалина. Перегонная уста-

новка должна быть тщательно собранной и не имеющей зазоров в местах соединений отдельных частей. Трубка холодильника должна быть погружена в спирт, который в количестве 3 частей наливают в приемник. Благодаря этому предупреждается потеря цианистого водорода (и попадание его в окружающий воздух). Кроме того, при перегонке спирт будет способствовать лучшему растворению бензальдегида и бензальдегидциангидрина и одновременно препятствовать гидролизу цианистого водорода.

По истечении срока настаивания начинают перегонку, пропуская через смесь острый пар. Нагревание проводят вначале медленно, постепенно усиливая приток пара. Когда в приемнике будет собрано 12 частей отгона (вместе со спиртом), подставляют новый приемник, в который собирают дополнительно еще 3 части отгона. Затем в обоих отгонах определяют содержание цианистого водорода и в случае, если в основном отгоне содержание его будет превышать 0,1%, отгон разбавляют по расчету вторым отгоном, к которому нужно добавить соответствующее количество спирта.

Амигдалин находится не только в семенах горького миндаля. Примерно в таком же количестве (около 3%) он содержится и в семенах персика. Поэтому жмыхи их можно также применять для получения горькоминдальной воды. Можно использовать жмыхи семян абрикоса, а также семян слив и вишни, но при этом нужно учитывать, что все они содержат амигдалина значительно меньше и, следовательно, нужно брать больше сырья. Амигдалин содержится и в листьях лавровишни (*Prunus Laurocerasus*), из которых получается аналогичный горькоминдальной воде препарат — лавровишневая вода (*Aqua Laurocerasi*), также содержащая 0,1% цианистого водорода. Эти препараты взаимозаменяемы. Разрешается готовить также разбавлением концентрированной горькоминдальной воды 45% спиртом. Концентрат получают растворением горькоминдального эфирного масла в 95% спирте (20—40% растворы).

Горькоминдальная вода представляет собой бесцветную, почти прозрачную жидкость с характерным запахом горького миндаля. Плотность не более 0,960. Содержит спирт в количестве 20—22%. Содержание цианистого водорода должно быть в пределах 0,09—0,11%, в том числе на долю свободного цианистого водорода должно приходиться не более 0,02%. Применяется в качестве болеутоляющего средства, успокаивающего нервную систему, понижающего температуру и ослабляющего лихорадочные явления. Спирок Б. Хранится в хорошо закупоренных склянках оранжевого стекла, в прохладном, защищенном от света месте. Со временем в результате различных химических превращений в препарате могут появиться нежелательные примеси: окисления бензальдегида — бензойная кислота, полимеризация бензальдегида — бензоин и др. В результате горькоминдальная вода становится мутной, приобретает посторонний запах, в препарате уменьшается содержание цианистого водорода, появляются кристаллические выделения (бензоин).

Спиртовая вода кориандра (*Aqua Coriandri spirituosа*). В качестве лекарственного средства впервые включена в ГФVIII взамен спиртовой воды корицы. Для ее приготовления 1 часть истолченных плодов кориандра (*Coriandrum sativum* L.) настаивают на смеси из 1 части спирта с 10 частями воды в течение 12 ч. По истечении указанного срока в перегонный куб впускают острый пар и собирают 10 частей отгона, являющегося готовым препаратом. Спиртовая вода кориандра представляет собой бесцветную, прозрачную или слегка опалесцирующую жидкость с запахом кориандра,пряного вкуса. Плотность 0,950—0,980. В плодах кориандра содержится около 0,5% эфирного масла,

Таким образом, получается ароматная вода концентрации 1:2000. Спиртовая вода кориандра применяется как средство, исправляющее вкус и запах лекарств.

Ароматные воды, получаемые растворением
(*Aqua aromaticaе per mixtionem cum oleo paranda*)

Ароматные воды этой группы получают растиранием в ступке 1 части эфирного масла с 10 частями талька, после чего полученную массу переносят в стеклянный баллон и сильно взбалтывают с водой, подогретой до 50—60°C. При растирании частицы талька обволакиваются пленкой эфирного масла, благодаря чему очень сильно увеличивается поверхность масляной фазы. Это обстоятельство, а также применение подогретой воды способствуют более быстрому и полному растворению эфирного масла в воде. Остывшую жидкость фильтруют через бумажный фильтр, предварительно смоченный водой (через такой фильтр не проходят нерастворимые капельки масла).

Методом смешения получают ароматные воды: мятную (*Aqua Menthae piperitae*) и укропную (*Aqua Foeniculi*).

Мятная и укропная ароматные воды применяются в микстурах в качестве *corrigenst-menstruunt*. Укропная вода используется, кроме того, в детской лечебной практике при метеоризме, а мятная вода — для полосканий; розовая вода является в основном косметическим средством. Раньше она применялась как народное средство в качестве глазной примочки.

Все ароматные воды должны сохраняться в заполненных доверху склянках, в прохладном месте. Признаками их порчи служат появление мути и хлопьев, слизистый вкус и затхлый запах.

ГЛАВА 23

РАСТВОРЫ

Среди суммарных препаратов особое место занимает группа препаратов, представляющих собой растворы лекарственных веществ в воде и спирте или водно-спиртовых смесях. В основе производства этих препаратов лежит химический процесс, в результате которого получается необходимое лекарственное вещество. Растворение полученного вещества в этом случае — лишь конечная стадия производственного процесса. Растворы как группа препаратов неоднородны: одни из них представляют собой растворы химически индивидуальных веществ, а другая — растворы комплексов веществ. Препараты этой группы нормируются ФС (ВФС).

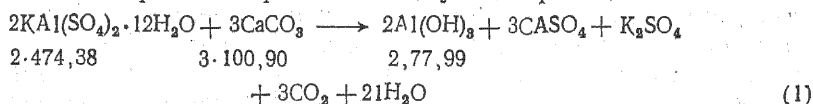
Известковая вода. Раствор гидрата окиси кальция (*Aqua Calcis, Calcium hydroxydatum solutum*). Известковая вода представляет собой насыщенный водный раствор гидрата окиси кальция. В качестве лекарственного препарата применяется с середины XVIII столетия. При приготовлении исходят из окиси кальция (жженная известь), к 1 части которой добавляют 5 частей воды в объемистом керамическом сосуде. Воду прибавляют постепенно, поскольку реакция экзотермическая. Кашицеобразную массу (известковое молоко) переводят в бутыл, смывая ее 15 частями воды, сильно взбалтывают, плотно закрывают пробкой и оставляют на 4—5 ч. После этого жидкость полностью сливают с осадка гидрата окиси кальция и отбрасывают. Удалить первую порцию раствора необходимо, так как она содержит примеси (хлориды, сульфаты и др.). На осадок наливают 50 частей холодной воды, взбалтывают, закупоривают бутыл и оставляют в прохладном

месте на несколько дней, время от времени взбалтывая. Чем прохладнее вода, тем больше растворяется в ней гидроокиси кальция. Например, при 15°C в 100 мл воды растворяется 0,165 г кальция гидроокиси, а в кипящей воде — только 0,083 г. После отстаивания готовую известковую воду сливают с осадка, быстро фильтруют и разливают в склянки по 100 мл, которые тщательно закупоривают. Остаток же гидрата окиси кальция в бутылки используется для получения новой порции известковой воды.

Раствор гидрата окиси кальция жадно поглощает углекислоту, которая попадает из воздуха при вскрытии склянки. Образующийся при этом карбонат кальция распределяется на поверхности жидкости тонкой пленкой, а затем кристаллы его появляются и на дне склянки. Вследствие этого мелкая фасовка препарата исключительно удобна в практике аптечной работы. Известковую воду хранят обязательно в прохладном месте; в теплых помещениях она мутнеет вследствие выпадения мельчайших кристалликов гидроокиси кальция. Известковая вода представляет прозрачную бесцветную жидкость, без запаха, сильно щелочной реакции. Содержит 0,15—0,17% гидрата окиси кальция. Применяют известковую воду в смеси с молоком у детей при поносах и повышенной кислотности в желудке в смеси с ароматной водой.

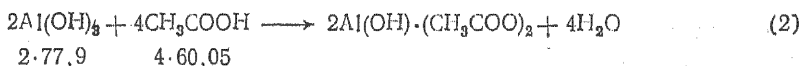
Жидкость Бурова, 8% раствор основного ацетата алюминия (Liquor Burovi. Liquor Aluminium subaceticum 8%). Жидкость Бурова представляет собой 8% водный раствор основного ацетата алюминия. В качестве лекарственного (антисептического) средства стала применяться со второй половины XIX века по предложению врача Бурова. Известны средняя — $\text{Al}(\text{CH}_3\text{COO})_3$ и две основные соли ацетата алюминия: однозамещенная — $\text{AlOH}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ и двузамещенная — $\text{Al}(\text{OH})_2 \cdot (\text{CH}_3\text{COO})$. Антисептические свойства присущи только однозамещенному ацетату алюминия. Средняя соль известна только в растворе; двузамещенная соль в отличие от однозамещенной нерастворима в воде.

По оригинальной прописи Бурова препарат готовился сливанием охлажденных растворов сульфата алюминия и ацетата свинца. Однако препарат всегда содержал примесь вредного сульфата свинца, в связи с чем были предложены другие прописи. В частности, до 1946 г. буровскую жидкость получали из сульфата алюминия, карбоната кальция и уксусной кислоты. Но по этому способу получался препарат, не всегда устойчивый при хранении. Нередко весь раствор в склянке превращался в студневидную массу, несмотря на то что условия хранения были правильные и в процессе приготовления точно соблюдались все детали метода. По этой причине стал применяться другой метод приготовления буровской жидкости, разработанный Б. А. Бродским и А. И. Ивановым в 1930 г. По этому методу исходят из 46½ части алюминиевокалиевых квасцов, 14½ части карбоната кальция и 39 частей разведенной уксусной кислоты. В бак загружают квасцы, обливают их 600 частями горячей воды (80—90°C) и размешивают до полного растворения. Бак должен быть заполнен не более чем на 2/3 своей емкости ввиду обильного выделения CO_2 . Отдельно в котле растирают мел с 24½ части воды и кашицеобразную смесь малыми порциями при постоянном помешивании приливают к охлажденному раствору квасцов. При этом протекает следующая реакция:



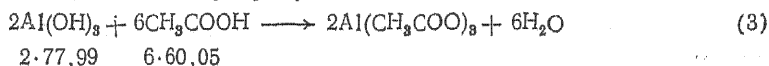
Образовавшийся гидрат окиси алюминия вместе с сульфатом кальция выпадает в осадок, в растворе остается сульфат калия и выделя-

ется CO_2 . Суспензию мела добавляют небольшими порциями для того, чтобы выделение углекислого газа не происходило слишком бурно. После полного разделения фаз жидкость сливают с осадка сифоном. На осадок наливают воду, осадок взмучивают и после отстаивания жидкость вновь сливают. Промывку осадка таким путем продолжают до тех пор, пока не будет полностью отмыт сульфат калия (проба с кобальтгексанитритом — $\text{Na}_3[\text{Co}(\text{NO}_2)_2]_6$). Промытый осадок переводят на нутч-фильтр и отсасывают удерживаемую им воду. Почти сухой осадок переводят в бак, добавляют к нему 39 частей разведенной уксусной кислоты и оставляют в прохладном месте на 2—3 сут. При этом протекает следующая реакция:



После настаивания прозрачный раствор основного ацетата алюминия сливают с осадка сульфата кальция: процеживают через полотно в бак, проверяют удельный вес раствора, который при необходимости разбавляют по расчету водой. После этого раствор фильтруют и разливают в бутылки. Растворение гидрата окиси алюминия проводится в прохладном месте (при 10—12°C) с целью предупреждения образования двузамещенного ацетата алюминия.

Количество уксусной кислоты, которое вводится в реакцию, обеспечивает получение основной соли требуемого состава, в чем нетрудно убедиться из следующих расчетов. Для перехода образующихся в процессе реакции (2) молекул гидрата окиси алюминия в нейтральную соль требуется не 4, а 6 молекул уксусной кислоты:



Из реакции (1) следует, что из 46,5 части квасцов образуется 7,65 части гидрата окиси алюминия.

$$\begin{array}{rcl} 948,76 - 155,98 & & \\ 46,5 - x & & x = 7,65. \end{array}$$

Следовательно, для перевода 7,65 части гидрата окиси алюминия в среднюю соль потребовалось бы 17,69 части уксусной кислоты:

$$\begin{array}{rcl} 155,98 - 360,3 & & \\ 7,65 - x & & x = 17,69. \end{array}$$

Теперь подсчитаем фактическое количество вводимой в реакцию уксусной кислоты из реакции (2):

$$\begin{array}{rcl} 155,98 - 240,2 & & \\ 7,65 - x & & x = 11,78 \end{array}$$

Таким образом, нетрудно убедиться, что в реакцию введено только $\frac{2}{3}$ потребного для образования нейтральной соли количества уксусной кислоты:

$$\frac{11,78}{17,69} = \frac{2}{3}$$

Поскольку разведенная уксусная кислота содержит 30% CH_3COOH , ее берут соответственно больше, т. е. 39 частей. Необходимо также отметить, что реакцию (2) нужно рассматривать как суммарную. При добавлении к гидрату окиси алюминия уксусной кислоты вначале образуется ацетат алюминия $\text{Al}(\text{CH}_3\text{COO})_3$, после чего он, реагируя с

остатком гидрата окиси алюминия, переходит в однозамещенную основную соль.

А. И. Коноваловой разработан новый, применяемый в настоящее время метод получения жидкости Бурова — с помощью электролиза. В основе метода лежит анодное растворение металлического алюминия в 8% растворе уксусной кислоты при пропускании через раствор постоянного тока. В околоанодном пространстве протекают следующие процессы:

а) металлический алюминий анода переходит в ионное состояние (отнимаются 3 электрона):



б) ионы Al^{+++} взаимодействуют с ионами OH^- , образуя гидроокись алюминия $\text{Al}(\text{OH})_3$;

в) ионы Al^{+++} взаимодействуют с имеющимися в растворе ионами CH_3COO^- , образуя ацетат алюминия $\text{Al}(\text{CH}_3\text{COO})_3$;

г) образовавшаяся $\text{Al}(\text{OH})_3$ взаимодействует с уксусной кислотой:

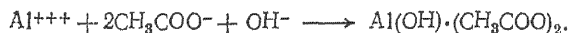


или

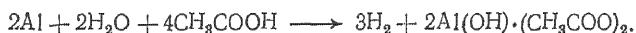


Средняя соль ацетата алюминия подвержена гидролизу и при наличии гидроксильных ионов переходит в основную соль;

д) одноосновной ацетат алюминия может образоваться непосредственно:



Общий процесс электролиза может быть выражен в следующем виде:



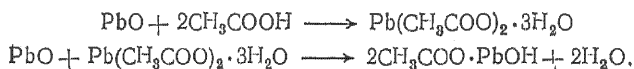
Процесс растворения алюминия ведут до достижения плотности электролита, равной 1,040—1,046. Затем раствор отстаивают в течение суток, осторожно сифонируют и фильтруют через активированный уголь.

Электролизером служит ванна из алюминия, являющаяся одновременно катодом и помещенная для охлаждения в стальную ванну-рубашку с циркулирующей водой. Аноды — алюминиевые листы толщиной 5 мм опускают в ванну-электролизер, наполненную 8% уксусной кислотой, и включают ток напряжением 6 В, силой 200 А от выпрямителя типа ВСГ-3. Процесс ведут 20—30 ч. Между анодными и катодными пластинками во избежание замыкания должны быть проложены изоляторы. Препарат, полученный таким способом, отличается высокой чистотой.

Буровская жидкость представляет собой бесцветную прозрачную жидкость кислой реакции, со слабым запахом уксусной кислоты и сладковатым вкусом. Содержание основного ацетата алюминия в препарате должно быть в пределах 7,6—9,2% (весовых). В отношении природы жидкости Бурова нет единого мнения. Некоторые авторы склонны считать ее коллоидным раствором гидрата окиси алюминия, защищенного ацетатом алюминия. Жидкость Бурова сохраняют обязательно в прохладном месте. Тем не менее при хранении она мутнеет. ГФХ допускает такой препарат к отпуску после фильтрации при условии, что содержание основного ацетата алюминия в нем не ниже минимального предела. Буровская жидкость применяется как вяжущее и антисептическое средство в виде 0,5—1% растворов для полосканий, примочек, спринцеваний, при воспалительных процессах в слизистых оболочках.

Свинцовый уксус. Раствор ацетата свинца основного (*Plumbum acescicum solutum. Liquor Plumbi subacetici*). Свинцовый уксус представляет собой водный раствор основного ацетата свинца.

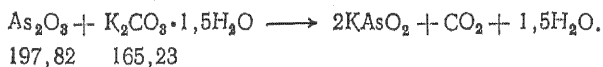
П. З. Беридзе предложил готовить раствор основного ацетата свинца из окиси свинца и уксусной кислоты. Процесс протекает по схеме:



Для получения 1000 частей препарата в чугунный эмалированный реактор, снабженный паровой рубашкой, обратным холодильником и мешалкой, заливают 100 частей 80% уксусной кислоты, добавляют 20 частей воды, нагревают до 60°C и загружают 190 частей свинца окиси. Смесь нагревают до 80°C и интенсивно перемешивают до получения жидкости сероватого цвета; это значит, что окись свинца полностью прореагировала. Затем, не останавливая мешалки и не прекращая нагрева, к смеси добавляют 700 частей свежeproкипяченной воды и нагревают до 80—95°C. Полученный раствор переводят в отстойник из нержавеющей стали и оставляют на 48 ч. Жидкость декантируют с осадка (карбоната свинца) и разбавляют свежeproкипяченной водой до относительной плотности 1,225—1,230.

Свинцовый уксус представляет собой бесцветную, прозрачную или почти прозрачную жидкость слабощелочной реакции. Плотность 1,225—1,230. В доброкачественном препарате содержание свинца должно быть в пределах 16,7—17,4%. Раствор основного ацетата свинца применяется как вяжущее средство для обмывания и примочек в виде 2% водного раствора, известного под названием свинцовой примочки (*Aqua Plumbi*). Этот раствор готовится только по мере надобности. Свинцовый уксус входит также в состав некоторых мазей (свинцовая мазь и мазь от пролежней).

Фаулеров раствор мышьяка. Раствор калия арсенита (*Liquor Kalii arsenicosi. Liquor arsenicalis Fowleri*). Фаулеров раствор мышьяка представляет собой 1% водный раствор арсенита калия. Как лекарственное средство введен в 1786 г. английским врачом и аптекарем Томасом Фаулером. Для приготовления фаулерова раствора 10 частей поташа растворяют в 10 частях кипящей воды, прибавляют 10 частей мышьяковистого ангидрида и жидкость нагревают (до кипения) до полного его растворения. При этом протекает реакция:



Из уравнения нетрудно подсчитать, что на 10 г мышьяковистого ангидрида требуется только 8,35 г карбоната калия. Некоторый избыток поташа необходим для более быстрого растворения мышьяковистого ангидрида. Еще лучше протекает его растворение, если раствор поташа будет более концентрированный (рекомендуется воды вначале взять 1—2 части). Растворяют мышьяковистый ангидрид в колбе или, если препарата требуется больше 100 л, в небольших эмалированных котлах. После растворения мышьяковистого ангидрида раствор разбавляют 500 частями воды и при непрерывном перемешивании прибавляют понемногу разведенной хлористоводородной кислоты до нейтральной реакции. Нейтрализация раствора необходима, с одной стороны, с целью предупреждения образования других солей мышьяка (например, K_2AsO_3), а с другой — чтобы сделать препарат совместимым в лекарственных сочетаниях с солями алкалоидов и другими средствами, устойчивость которых нарушается в щелочной среде. После нейтрализации к раствору небольшими порциями при перемешивании

вании прибавляют смесь из 10 частей (по объему) камфорного спирта и 90 частей спирта (по объему). После этого препарат приобретает сильный камфорный запах, по которому он легко распознается. Для предупреждения выпадения камфоры камфорный спирт вначале смешивают с 9-кратным количеством спирта. После добавления камфорного спирта раствор доводят водой до 1000 частей по объему.

Содержание мышьяковистого ангидрида в 100 мл препарата должно быть в пределах 0,97—1,03%. Кроме того, требуется, чтобы предел щелочности (и кислотности) не превышал 0,1 мл 0,1 н. раствора хлористоводородной кислоты (или соответственно раствора едкого натра) на 5 мл препарата. Сохраняют фаулеров раствор мышьяка под замком (шкаф А), в хорошо закупоренных склянках. Назначается при малокровии, истощении, неврастении и хроническом лейкозе.

Противоядие при отравлении металлами (*Antidotum metallorum*). Под этим названием известен раствор состава (частей): сульфата магния кристаллического 3,75, гидрокарбоната натрия 12,5, едкого натра (в пересчете на 100%) 1,0, сероводорода сколько потребуется, воды 1000. Находящиеся в растворе ионы $-\text{SO}_4$ и $-\text{S}$ взаимодействуют со многими тяжелыми металлами, переводя их в нерастворимые осадки. Например, при отравлении ртути дихлоридом:



На этом принципе и основано действие противоядия, которое готовят следующим образом: 500 частей 0,2% раствора едкого натра, установленного титрованием, насыщают газообразным сероводородом, предварительно пропущенным через взвесь карбоната кальция в воде. В других 500 частях воды, свежепрокипяченной и охлажденной до 50°C, растворяют сульфат магния и гидрокарбонат натрия. Раствор охлаждают, смешивают с первым раствором, смесь охлаждают до 2—3°C ниже нуля и вторично насыщают очищенным сероводородом, пока общее его содержание в препарате будет не менее 0,4%. Готовый раствор разливают в стерильные склянки по 100 и 200 мл, закупоривают резиновыми пробками и закрепляют, обвязывая ниткой.

Препарат представляет собой жидкость лимонно-желтого цвета с зеленоватым оттенком, сильным сероводородным запахом и солоновато-горьким вкусом. Склянки хранят летом в прохладном месте. При хранении может выделяться незначительный беловатый осадок серы.

ГЛАВА 24

МЕДИЦИНСКИЕ МЫЛА И ИХ ПРЕПАРАТЫ

В медицинской и фармацевтической практике мыла используются с самыми разнообразными целями. Как моющее средство мыло является важным элементом при достижении асептики.

Как дерматологические средства натриевое и калиевое мыла входят в состав ряда прописей мазей. Кальциевые и цинковые мыла комплекса жирных кислот применяются в качестве эмульгаторов при изготовлении мазевых эмульсионных основ. Олеат цинка назначается как смягчающая мазь при кожных ранах. Стеараты алюминия и цинка широко используются при производстве косметической пудры. Свинцовые мыла являются главной составной частью свинцовых пластмасс. В отличие от мыл одновалентных металлов мыла двух- и трехвалентных металлов («металлические мыла») в воде нерастворимы. Натриевое и кальциевое мыла входят также в состав многих линиментов. При

введении в прямую кишку (клизмы, суппозитории) натриевое мыло вызывает ее опорожнение. Растворы мыла применяются также как первое противоядие при поражении кожи кислотами.

Моющее действие мыла

Современное теоретическое представление о механизме моющего действия, получившее в настоящее время общее признание, разработано академиком П. А. Ребиндером и сотр. В основе внешне простого и легковыполняемого процесса отмывания загрязнений лежит целый комплекс скрытых, но связанных между собой в единую систему физико-химических явлений. При растворении мыла в воде поверхностное натяжение ее резко снижается. Благодаря этому сильно повышается смачивающая способность мыльного раствора, который легко растекается по гидрофобным поверхностям и впитывается в ткань, проникая не только между нитями, но и в тончайшие капилляры — поры самих волокон. Это ускоряет набухание ткани и ослабляет связи грязевых частиц с очищаемыми поверхностями. Одновременно мыльный раствор проникает в тончайшие щели грязевых гидрофобных агрегатов и раздробляет их до частиц коллоидных размеров. Адсорбируясь на гидрофобной грязевой частице, молекулы и мицеллы мыла своими гидрофобными концами ориентируются к поверхности грязевой частицы, а гидрофильными — к воде. В результате вокруг грязевой частицы образуется гидрофилизирующая мыльная пленка, которая после набухания еще больше увеличивает расстояние между грязевой частицей и ее несущей поверхностью. В этих условиях достаточно слабого механического воздействия (перемешивание, трение), чтобы нарушились межмолекулярные связи грязевых частиц с поверхностью и эти частицы оторвались, перейдя в мыльный раствор и пену. В основе механизма отрыва грязевых частиц лежат явления эмульгирования, если грязевые частицы жидкие (масла, жиропотовые выделения), или суспендирования — пептизация, если грязевые частицы твердые (пыль, сажа). Крупные частицы загрязнений, которые остались нераздробленными, также обволакиваются мыльной пленкой, эмульгируются и суспендируются, т. е., как и коллоидные частицы, переводятся в моющий раствор, находясь в нем во взвешенном состоянии. При смене моющего раствора все грязевые частицы удаляются.

Таким образом, моющий процесс состоит из трех стадий: 1) отрыв грязевых частиц от очищаемой поверхности; 2) перевод отдельных грязевых частиц в моющий раствор; 3) удержание плавающих частиц в моющем растворе до его смены.

Медицинские мыла

В ассортимент медицинских мыл входят мыло «медицинское» (натриевое) и «зеленое» (калийное), а также ряд прописей, включающих дезинфицирующие и инсектицидные вещества.

Мыло медицинское (*Sapo medicatus*). Для приготовления медицинского мыла берут 130 частей 15% раствора едкого натра (1,168—1,172), 50 частей свиного жира очищенного, 50 частей подсолнечного масла, 12 частей спирта, 40 частей хлорида натрия, 5 частей карбоната натрия и 250 частей воды. В варочный котел с паровым обогревом помещают жиры, смесь нагревают до 100—105°C, при помешивании вводят небольшое количество раствора едкого натра. Первые порции образовавшегося мыла служат эмульгатором, который способствует эмульгированию жиров в растворе щелочи. Соприкасаясь с жировыми каплями, щелочь омыляет жир и таким образом прогрессивно увели-

чивается количество образующегося мыла, вызывая дальнейшее диспергирование жира. После образования эмульсии продолжают вводить небольшими порциями остальное количество щелочи и под конец для ускорения реакции добавляют спирт. Когда смесь станет однообразной, прибавляют понемногу 130 частей горячей воды и нагревание продолжают до полного омыления. При этом смесь принимает вид блестящей просвечивающей однородной массы (мыльный клей), растворимой в горячей воде без выделения жира. Процесс варки продолжается 5—6 ч.

Для высаливания мыла в кипящий клей добавляют раствор 40 частей хлорида натрия и 5 частей карбоната натрия в 120 частях воды. Карбонат натрия прибавляют для осаждения возможных в хлориде натрия и в воде примесей солей магния и кальция, с которыми жирные кислоты образуют нерастворимые соли. Выделившееся и застывшее мыло в виде кусков снимают с подмыльного щелока, промывают несколько раз небольшими порциями ледяной воды и, завернув в полотно, выжимают под прессом для удаления оставшейся воды. Затем мыло превращают в мелкие кусочки или стружку и сушат при умеренной температуре в сушильном шкафу на подносах, или, лучше, в ленточных сушилках. После сушки мыло превращают в мелкий порошок. Вальцовые сушилki для сушки мыла оказались малопригодными, поскольку вследствие высокой температуры стенок валов (100—105 °C) мыльный порошок темнеет. Высокого качества порошок получается на распылительных сушилках. Готовый препарат расфасовывают в стеклянные банки. Поскольку мыльная пыль раздражает слизистые оболочки, при порошокании и просеивании медицинского мыла работающие должны надевать предохранительные очки и респиратор.

Медицинское мыло в порошке не должно иметь запаха прогорклого жира и давать жирного пятна (неомыленные жиры). Водные растворы препарата имеют щелочную реакцию, однако количество свободной щелочи не может превышать установленный предел. Содержание влаги в препарате должно быть не больше 5%. Разновидностью медицинского мыла является ланолиновое мыло, содержащее 5—10% ланолина. Пережиренность делает мыло нейтральным, так как свободная щелочь (количество ее увеличивается при гидролизе мыла) нейтрализуется жирными кислотами ланолина. Таким образом, ланолиновое мыло не раздражает кожу.

Мыло зеленое, или калийное (*Sapo viridis seu Sapo kalinus viridis*). Готовится по общей схеме производства 40% мазеобразных мыл из растительных масел и раствора едкого кали. Содержание воды в мыле должно быть не более 45%, а жирных кислот — не менее 40%. Упаковывают калийное мыло в банки, жестянки и бочки и хранят в сухом месте. Калийное мыло гигроскопично и верхние слои его могут приобретать более жидкую консистенцию.

Калийное мыло входит в состав противочесоточных мазей. Применяется для обмывания кожи после втирания ртутной и противочесоточных мазей. Им пользуются также для мытья инструментов.

Мыльная масса с успехом используется как основа для включения в нее дезинфицирующих веществ. Благодаря хорошей смачивающей способности мыла введенное в него вещество легко втирается и высасывается в коже. Мыло из пор кожи затем легко вымывается водой.

Для изготовления этой группы мыл используются 72% медицинское мыло и готовят их по схеме производства туалетных мыл с той лишь разницей, что вместо косметических веществ вводят дезинфицирующие препараты. Способ введения этих веществ зависит от их характера и свойств. Так, например, борную кислоту нельзя вводить в процессе варки, так как она и ее соли при высаливании или шлифовании ока-

жуются в подмыльном щелоке. Дезинфицирующие вещества обычно примешивают к расплавленной и остывающей мыльной массе или к мылу в порошке. При этом они должны быть превращены в мельчайший порошок или растворены.

Номенклатура дезинфицирующих мыл довольно обширна. Прописи некоторых из них (дегтярное, терпентинное, ялапное) были включены в отечественные фармакопеи (до VI издания). В настоящее время мыловаренной промышленностью вырабатываются следующие мыла.

Дегтярное мыло, содержащее 5 и 10% жидкого дегтя.

Ихтиоловое мыло, содержащее 5 и 10% ихтиола.

Карболовое мыло, содержащее 2—5% фенола. При хранении постепенно образуется фенолят натрия и мыло со временем утрачивает дезинфицирующие свойства.

Серное мыло, содержащее 5 и 10% серы, и серно-дегтярное, содержащее 10% серы и 5—10% жидкого дегтя.

Хлорфеноловое мыло, содержащее 10% гексахлорфенола; применяется в качестве дезинфицирующего средства для мытья рук персонала, больниц, родильных домов, аптек и др.

Сульсеновое мыло, содержащее 2,5% сульсена. Сульсен — дисульфид селена SeS_2 , представляет собой твердый раствор селена и серы; содержит около 55% селена и около 45% серы. Мыло применяется для лечения себореи волосистой части головы.

Наряду с дезинфицирующими мылами мыловаренной промышленностью вырабатываются также мыла, содержащие инсектицидные средства. Для этой группы мыл основой служит хозяйственное мыло (40 и 60%). Инсектицидные средства вводятся в мыльную массу так же, как лекарственные вещества.

Мыльные спирты

Мыльными спиртами называются жидкие спиртовые растворы мыла. Для этой цели пригодны только мягкие калийные и аммонийные мыла. Твердые натриевые мыла уже при содержании 10% мыла в спиртовом растворе образуют студневидные массы.

Мыльный спирт сложный (*Spiritus saponis kalini compositus*). Приготавливается по прописи: 20 частей зеленого мыла, 2 части воды, 8 частей 90% спирта и 3 части лавандового спирта. К зеленому мылу добавляют воду и нагревают в открытом котле с паровым обогревом до разжижения. Затем разжиженное мыло постепенно при помешивании вводят в смесь этилового и лавандового спирта. После полного растворения мыла жидкость отстаивают в течение 3 дней в прохладном месте, фильтруют и разливают в бутылки. Отстаивание необходимо, поскольку в зеленом мыле могут быть наполнители, а также натриевые мыла твердых жирных кислот, которые при хранении могут вызвать помутнение раствора.

Сложный мыльный спирт представляет собой жидкость бурого или буро-желтого цвета, щелочной реакции, со слабым лавандовым запахом. С водой дает прозрачные при взбалтывании сильно пенящиеся растворы. Относительная плотность 0,98—1,00. Примесь едкого натра не должна превышать 0,2%. Содержание жирных кислот должно быть в пределах 23—25%. Применяется при заболеваниях кожи, а также для втираний и обмываний.

Мыльный раствор формальдегида. Лизоформ (*Liquor formaldehydi saponatus. Lysoformium*). Приготавливается по прописи: 40 частей формалина, 40 частей мыла калийного и 20 частей 90% спирта. Калийное мыло растворяют в формалине при помешивании, затем добавляют спирт. Возможна и другая последовательность смешения составных

частей: вначале растворяют мыло в спирте, а затем примешивают формалин. После отстаивания в течение 48 ч в темном прохладном месте жидкость фильтруют и разливают в склянки. Лизоформ представляет собой прозрачный раствор желтовато-бурого цвета, щелочной реакции, с запахом формальдегида. С водой смешивается во всех отношениях. Содержание формальдегида должно быть в пределах 14—16%. Как дезинфицирующее средство применяется в гинекологической практике (спринцевания) в виде 1—4% водного раствора, а также для дезинфекции рук и помещений (2—3% растворы).

Мыльно-крезоловые препараты

Мыльно-крезоловые препараты как дезинфицирующие средства вошли в медицинскую практику во второй половине XIX столетия.

Крезолы, или метилфенолы, известны в трех изомерах: о-крезол, м-крезол и р-крезол.

Все они содержатся в каменноугольной смоле, во фракции, перегоняющейся при 170—210°C вместе с фенолом (температура кипения: фенола 182°C, о-крезола 190,8°C, м-крезола 202,8°C и р-крезола 201,9°C). После выделения из этой фракции кристаллического фенола остается маточник, состоящий в основном из крезолов. Вначале этот препарат, который по дезинфицирующей силе несколько не уступает чистому фенолу, называли сырым фенолом (*Phenolum crudum*), или простой карболовой кислотой (*Acidum carbolicum crudum*). В советские фармакопеи этот препарат вошел уже под своим названием — *Cresolum crudum* (ГФ VII) и *Cresolum* (ГФ VIII). Крезолы действуют, подобно фенолу, с той лишь разницей, что обеззараживающее действие их сильнее, а токсичность меньше.

Крезол — маслянистая жидкость с характерным запахом, от желтоватого до темно-бурого цвета. Содержит 95—90% крезолов; остальные 10—15% приходятся на примесь ксиленолов (диметилфенолы), бензофенола и небольшого количества воды (до 1%). Содержание метакрезола, который является наиболее бактерицидным, в препарате должно быть не менее 40%. Область применения крезола ограничивается его трудной растворимостью в воде (около 2%). Повысить его количество в водных жидкостях оказалось возможным в сочетании с мылами. Так возникли мыльно-крезоловые препараты: лизол, креолин и др.

Лизол медицинский (*Lysolum medicinale. Liquor cresoli saponatus*). Приготавливается растворением крезола в зеленом мыле (50+50 частей). В котле с паровым обогревом разогревают мыло до жидкого состояния, добавляют крезол и перемешивают, пока не получится однородная маслянистая жидкость. По охлаждении фильтруют и разливают в склянки.

Лизол представляет собой прозрачную маслянистую жидкость красновато-бурого цвета разных оттенков, щелочной реакции, с запахом крезолов. Относительная плотность 1,035—1,050. Смешивается во всех отношениях с водой, а также со спиртом и глицерином. Содержание свободного едкого кали не должно превышать 0,5%. Суммарное количество крезола должно быть не менее 41,5%. Применяется лизол для дезинфекции кожи и хирургических инструментов, а также для спринцеваний (0,5—2% растворы).

Нафтализол (*Naphthalysolum*). Вместо калийного мыла жирных кислот для приготовления этого препарата применяют калийное мыло нафтенных кислот, которое также способно переводить крезолы в водный раствор коллоидного характера. Нафтенные кислоты получают из кавказской нефти при очистке керосина, солярного масла и других фракций. Примером их может служить циклопентакарбоновая

кислота. Реагируя с едкими углекислыми щелочами, нафтеновые кислоты способны давать соли — мыла (мылонафт). Этим свойством пользуются на нефтеперегонных заводах и выделяют нафтеновые кислоты путем обработки керосина или других нефтяных продуктов технической содой. Полученный водный раствор мылонафта дальше обрабатывают серной кислотой. Выделившиеся свободные нафтеновые кислоты всплывают и легко снимаются. Метод производства нафтализола аналогичен методу получения лизола, т. е. к предварительно полученному калийному мылонафту добавляют крезол. В состав нафтализола входит около 35% крезолов и около 65% нафтенового мыла. Нафтализол представляет собой желто-бурую маслянистую жидкость, смешивающуюся с водой. Применяется для тех же целей, что и лизол. Дезинфицирующее действие несколько сильнее.

Креолин. Креолин каменноугольный (Creolinum). Приготавливается по следующей прописи: 17 частей канифоли, 49 частей масел легкосредней фракции каменноугольной смолы, отобранной в пределах 170—230 °С, достаточного количества едкого натра, 14 частей хозяйственного мыла, 10,5 части сырых фенолов (из расчета на 100%) и воды до 100 частей по объему.

Канифоль представляет собой смолу, получаемую из живицы (остаток после отгонки скипидара). Она состоит из смоляных (резиноловых) кислот состава $C_{20}H_{30}O_2$ и содержит, в частности, абиетиновую и пимаровую кислоты.

Смоляные кислоты, будучи омылены щелочью, дают вязкий мазиобразный продукт, оказывающий моющее действие. Одним из преимуществ канифольного мыла является его свойство улучшать пенообразование. Едкий натр в количестве, соответствующем числу омыления канифоли, растворяют в рассчитанном количестве воды. Канифоль растворяют в котле с паровым обогревом, нагретом до 90—100 °С, в части каменноугольного масла и при постоянном помешивании омыляют раствором едкого натра. Затем добавляют последовательно мыло, остальное количество каменноугольного масла и сырые фенолы. Смесь кипятят до получения однородной и прозрачной жидкости, не расслаивающейся при охлаждении до температуры 20 °С.

Креолин представляет собой маслянистую жидкость с резким запахом каменноугольного масла (нафталина и фенолов), черно-бурого цвета разных оттенков, прозрачную в тонком слое и проходящем свете. При разведении с водой образует стойкую эмульсию типа М/В слабощелочной реакции, от молочно-белого до серовато-белого цвета. Содержание фенолов в препарате должно быть в пределах 10—12%. Количество нафталина не должно превышать 8%, воды — 17%. Креолин оказывает значительное антисептическое и инсектицидное действие при промывании различных полостей ран, язв, обеззараживания кожи (0,5—1% раствор). В ветеринарной практике применяется в качестве противочесоточного средства.

ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

ГЛАВА 26

СИСТЕМЫ КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Как и все науки, технология лекарств базируется на фактах, добытых и непрерывно пополняемых в результате эксперимента. Для уже оформившихся дисциплин (например, химии, физики, ботаники и др.) характерно наличие научно обоснованной классификации фактов, рациональной номенклатуры и системы изложения. Выше уже отмечалось, что технология лекарств как научная дисциплина возникла недавно, и, естественно, многие вопросы методического порядка еще не нашли полного разрешения. Ее преподавание как дисциплины протекает одновременно с разработкой научной классификации фактов, уточнением номенклатуры и терминологии, поиском систем и путей изложения.

Сравнительно большое количество лекарственных форм, применяемых в современной фармации, говорит о необходимости предварительной их систематизации. Попытки создания рациональной классификации лекарственных форм были предприняты еще Ю. К. Траппом и В. А. Тихомировым в их учебных руководствах. В основу классификации этими авторами были положены два принципа: консистенция лекарственных форм (твердые, мягкие и жидкие) и их назначение (внутреннее и наружное употребление).

Имеются системы, в основу которых положена технология, т. е. основной принцип и техника приготовления лекарственной формы: измельчение, растворение, нагревание, выпаривание, стерилизация и т. д. (учебные пособия Н. А. Обергарда и ряда зарубежных авторов). Имеются руководства, в которых авторы описывают отдельные лекарственные формы обычно в порядке возрастания трудности их приготовления (руководство С. Г. Ковалева и некоторые иностранные руководства).

Система, принятая С. Ф. Шубиным, в своем руководстве базировалась на следующих двух принципах: 1) в основу расположения материала был положен принцип преобладания той или иной науки в обосновании методов приготовления лекарственной формы; 2) изложение велось в порядке усложнения излагаемого материала.

Система, принятая в руководстве Г. Я. Когана, базировалась на примате технологических операций. Сначала отписываются они, после чего — лекарственные формы по агрегатному состоянию.

Учебных руководств по технологии лекарств, в которых в основе классификации лекарственных форм превалировали бы пути введения лекарств и способы их применения, не имеется, но эти признаки не упускаются из виду в упомянутых руководствах С. Ф. Шубина и Г. Я. Когана.

Классификация по агрегатному состоянию

По этой классификации все лекарственные формы делятся на четыре группы: твердые, жидкие, мягкие (полутвердые) и газообразные.

Твердые лекарственные формы: сборы, порошки, таблетки, драже, микродраже (спансулы), гранулы, кондитерские лекарственные формы (пастилки, лепешки, кружочки), горчичники, медицинские карандаши, капсулы желатиновые (твердые) и облатки.

Жидкие лекарственные формы: растворы (истинные и коллоидные), суспензии, эмульсии, капли, настои и отвары, слизи, пластыри (кожные клеи), линименты, впрыскивания и вливания.

Мягкие лекарственные формы: линименты (оподельдоки), мази (включая пасты), пластыри, суппозитории, медицинские карандаши (на жировой основе), пилюли, капсулы желатиновые.

Газообразные лекарственные формы: газы, пары, аэрозоли.

Классификация по агрегатному состоянию наиболее старая. При всем своем несовершенстве она тем не менее удобна для первичного разделения материала. С агрегатным состоянием связана возможность придания лекарству определенной внешней формы (внешних очертаний), например шарообразной формы пилюль, дисковидной формы таблеток, конической или иной формы свечей и т. д. Агрегатное состояние частично определяет скорость действия лекарства и в известной мере сопряжено с определенными технологическими процессами. Наконец, классификация по агрегатному состоянию удобна в практическом отношении и в сочетании с указанием о назначении лекарства применяется в аптеке. Необходимо также указать, что во всех работах, посвященных анализу рецептуры для первичного разделения статистического материала, всегда используется классификация по агрегатному состоянию.

Дисперсологическая классификация

Первые варианты дисперсологической классификации лекарственных форм были предложены проф. Н. А. Александровым еще в 20-х годах этого столетия. Приводимая в табл. 7 дисперсологическая классификация разработана еще учеником А. С. Прозоровским (1958). По этой классификации все лекарственные формы в зависимости от их физико-химической структуры разделяются на три основные группы: 1) свободные всесторонне-дисперсные системы; 2) спумоиды (пенные структуры); 3) связно-дисперсные системы.

Далее в каждой группе выделяются отдельные типы дисперсных систем с учетом агрегатного состояния дисперсной среды, степени измельчения дисперсной фазы и наличия (или отсутствия) связи между ее частицами. Привлечение дисперсологии дает возможность разобраться в структуре и особенностях каждой лекарственной формы и, следовательно, определить их рациональную технологию. Однако при всей заманчивости дисперсологической классификации ее трудно объединить с практической деятельностью аптек. Лекарства — специфические продукты потребления, за формами которых и их группами веками закреплялись определенные наименования (ставшие понятными широким слоям населения), и вряд ли есть необходимость классифицировать их, используя названия и термины, принятые в дисперсологии.

Попутно необходимо отметить, что в дисперсологической классификации одна и та же лекарственная форма может быть представлена в разных группах системы. Например, свечи и шарики в зависимости от вида основы и способа получения могут быть отнесены не только к разным группам свободных всесторонне-дисперсных систем, но в от-

Таблица 7

Дисперсологическая классификация лекарственных форм

Группа дисперсных систем	Подгруппа дисперсных систем	Типовые системы	Лекарственные формы
Свободные всесторонне-дисперсные системы	Системы без дисперсионной среды Системы с жидкой дисперсионной средой Системы с пластично- или упруговязкой дисперсионной средой	Грубо- и мелкодисперсные системы Растворы, золи, суспензии, эмульсии и комбинированные системы То же	Сборы. Порошки Все жидкие лекарственные формы (включая инъекционные лекарства) а) Бесформенные системы — мази, пасты б) Формированные системы — мазевые и парафиновые карандаши, пластыри, свечи, шарики и палочки, полученные путем выкатывания, а также литые свечи и шарики, полученные на основе желатиновых гелей
	Системы с твердой дисперсионной средой	> >	Карандаши из сплава нитрата серебра с нитратом калия, литые и пресованные свечи и шарики, приготовленные на основе жировых масс и твердых полиэтиленгликолей
	Системы с газообразной средой	Растворы, туманы, дымы	Газовые смеси, ингаляции, курительные дымы
Спумовды	Системы с жидкой дисперсионной средой, низведенной до состояния непрерывной тонкой пленки	Весьма концентрированные суспензии и эмульсии	а) Бесформенные спумонды — густые кашки б) Формированные спумонды — пилюли, болюсы, гранулы, пастилки, палочки, приготовленные из глиняных и углеводных масс
Связно-дисперсные системы	Системы без дисперсионной среды	Твердые пористые тела, полученные из порошков путем сжатия или частичного склеивания	Таблетки, драже, микродраже, гранулы, тритурационные таблетки
	Пропитанные связно-дисперсные системы	Твердые и упругие гели	Опodelьдоки, глицериновые суппозитории, полученные на базе твердых мыл

дельных случаях и к связно-дисперсным системам (глицериновые суппозитории на базе твердых мыл). Такое же положение имеет место в линиментах и некоторых других лекарственных формах.

Классификация в зависимости от путей введения

Пути введения лекарственных веществ в организм можно разделить на две основные группы: энтеральные пути введения — через желудочно-кишечный тракт, а парентеральные — минуя желудочно-кишечный тракт. Энтеральные пути введения: а) введение лекарства через рот — перорально (per os); б) введение лекарства в прямую кишку — ректально (per rectum). Парентеральные пути введения: а) введение лекарства через органы дыхания — трахеобронхолегочное введение (ингаляция); б) применение лекарства на кожу; в) применение лекарства на слизистые оболочки; г) сублингвальное — под язык (лат. lingua — язык) и перлингвальное (лекарство помещается на спинку языка) применение; д) инъекционные пути введения (под кожу, внутримышечно, внутривенно, внутриартериально, в спинномозговой канал и др.). С учетом указанных возможных путей введения лекарств в организм в классификации лекарственных форм по этому признаку предусмотрены следующие подразделения.

Энтеральные лекарственные формы. 1. Лекарственные формы, вводимые перорально. Эта группа лекарственных форм наиболее обширная, включающая лекарства: жидкие (растворы, суспензии, эмульсии, капли, настои и отвары, слизи), твердые (порошки, таблетки, драже, микродраже, гранулы, кондитерские лекарственные формы) и мягкие (пилюли, капсулы). Способ введения прост, удобен и не требует стерильности. Эта категория лекарственных форм носит название «внутренние».

2. Лекарственные формы, вводимые ректально. Ректально вводятся некоторые жидкие лекарственные формы (клизмы) и из мягких — свечи. Лекарственные формы этой группы рассматриваются как «наружные».

Парентеральные лекарственные формы. 1. Лекарственные формы для нанесения на кожные покровы и слизистые оболочки:

а) для нанесения на кожные покровы: мази, пасты, линименты, пластыри, горчичники, порошки (присыпки), припарки (из сборов), смазывания, обмывания и др.;

б) для введения в верхние отделы дыхательных путей и в легкие — ингаляции (газы, дымы курительных сборов, аэрозоли, пары);

в) для сублингвального и перлингвального введения — таблетки, драже, кондитерские формы;

г) для нанесения на слизистые оболочки век и конъюнктив глаз — капли, примочки, мази, порошки (вдувания), глазные карандаши;

е) для нанесения на слизистые оболочки половых органов и мочеиспускательного канала — впрыскивания в мочеиспускательный канал, спринцевания, растворы для тампонов, шарики, палочки, капсулы.

Вся эта обширная группа лекарственных форм рассматривается как «наружные».

2. Лекарственные формы для инъекций. В эту группу включаются все лекарственные формы, вводимые путем инъекции с нарушением целостности кожных покровов. Большей частью это растворы, но могут быть взвеси и эмульсии.

Классификация лекарственных форм по путям введения имеет большое врачебное значение, но этим она и ценна, так как показывает неразрывность клиники и аптеки, врача и фармацевта. Одновременно

эта классификация имеет и некоторое технологическое значение, поскольку определенные пути введения лекарства требуют соблюдения и определенного технологического режима при его приготовлении (стерильность для инъекционных форм, высокая тонкость порошков для присыпок, нюхательных порошков и т. д.).

Дозированные и недозированные лекарственные формы

Лекарственные формы могут быть классифицированы и по тому, отпускаются ли они в дозированном виде или нет.

<i>Дозированные</i>	<i>Недозированные</i>
Сборы (курительные папиросы)	Сборы
Порошки (разделенные)	Порошки (неразделенные)
Таблетки	Медицинские карандаши
Драже	Растворы. Капли
Гранулы. Спансулы. Микрокапсулы	Суспензии
Пилули	Эмульсии
Кондитерские лекарственные формы	Настои и отвары. Слизн
Мази (фрикционные)	Линименты
Пластыри (намазанные)	Мази
Горчичники	Пластыри в массе
Суппозитории	Ингаляционные лекарственные формы
Лекарства в ампулах	
Лекарства в капсулах	

Самостоятельного значения эта система классификации лекарственных форм не имеет, но является хорошим дополнением к ранее приведенным основным классификациям. В равной степени не может иметь самостоятельного значения и классификация по месту производства лекарственных форм — аптечного и заводского производства.

Интегрированная классификация

Несомненно, что все предложенные системы классификации ценны (каждая в своем роде), поскольку отражают отдельные стороны теории и практики лекарствоведения. Однако целесообразнее было бы использовать эти системы в сочетании друг с другом и на основе их создать новую — интегрированную классификацию, которая была бы одновременно научной, простой и неразрывно связанной с практической деятельностью аптек.

В нашем руководстве делается попытка создания такой обобщающей классификации. Все лекарственные формы в порядке первичного подразделения вначале делятся на четыре основных раздела по агрегатному состоянию: твердые, жидкие, мягкие и газообразные. При этом имеется в виду, что все они готовятся в обычных условиях, т. е. отпускаются нестерильными. К каждой из этих групп относятся соответствующие лекарственные формы или их подгруппы с сохранением за ними их традиционных наименований (порошки, растворы и т. п.). Далее следуют отдельные виды лекарств, которые характеризуются типом дисперсной системы (например, в растворах: истинные растворы, растворы высокомолекулярных соединений, золи гидрофобных коллоидов). Внутри каждой лекарственной формы предусматривается подразделение по назначению лекарств: для внутреннего употребления и для наружного применения. Если условия назначения однотипны, как, например, в отношении пилуль (лекарственная форма

исключительно для внутреннего употребления) или линиментов (лекарственная форма исключительно для наружного применения), то последнее подразделение, естественно, исключается.

Совершенно очевидно, что все лекарственные формы,готавливаемые в условиях стерильности, выделяются в особый раздел. Стерильными могут быть лекарства разных агрегатных сочетаний.

Интегрированная классификация лекарственных форм позволяет при изучении той или иной лекарственной формы вначале рассмотреть все теоретические вопросы, а затем последовательно изложить основы технологии сначала мелкосерийного ее производства (аптека), а затем — промышленного (заводы, фабрики).

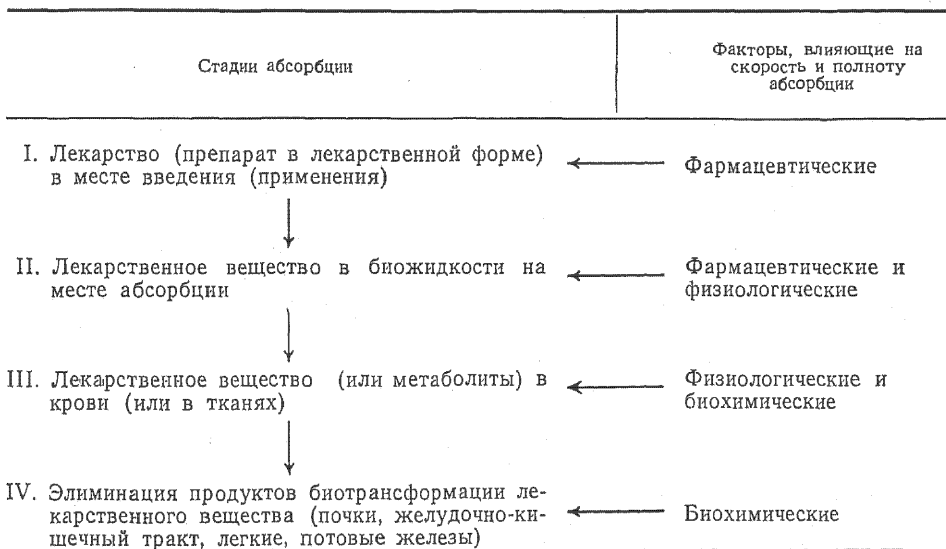
ГЛАВА 26

ОСНОВЫ БИОФАРМАЦИИ И ЭЛЕМЕНТЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

Общие сведения о биофармации и ее значение для технологии лекарств

Биофармация является теоретической основой технологии лекарств. Сам термин «биофармация» появился впервые в научной литературе США в начале 60-годов текущего столетия и вскоре получил международное признание. Этим коротким словом удачно и достаточно полно определен комплекс зависимостей, связывающий между собой лекарственное средство и лечебный (профилактический) эффект приготовленного лекарства.

Необходимый лечебный эффект достигается сложным путем, который должно пройти любое лекарственное вещество в организме. Упрощенно схему этого пути можно представить в следующем виде.



Первой стадией является путь введения лекарства — пероральный, ректальный, нанесение на кожу или слизистую оболочку, инъекционный и т. д. На этой стадии лекарственное вещество должно высвободиться из формы, в которую оно облечено (таблетки, суппозитории, мази, инъекции и др.) и продиффундировать (пройти путь) до назначенного места абсорбции (всасывания).

На второй стадии лекарственное вещество, перешедшее в биологическую жидкость, всасывается, подчиняясь законам диффузии. На кинетику диффузии оказывают влияние как фармацевтические, так и физиологические растворы. К числу первых нужно отнести влияние сопровождающих веществ, например поверхностно-активных, повышающих кинетику диффузии, а также влияние технологических факторов, например механической прочности таблеток на скорость растворения веществ, в них находящихся. Кинетика диффузии одновременно зависит от свойств и состояния клеточных мембран, ферментной активности клетки, ее гидратированности и др.

Важное значение для всасывания имеют несомненно такие физиологические факторы, как возраст, пол и состояние организма. Физиологическим факторам принадлежит основная роль на третьем этапе всасывания, когда лекарственное вещество или его метаболиты распределяются в организме — в кровяном русле или тканях.

На заключительном этапе движения лекарственного вещества в организме доминирующими являются биохимические факторы, обуславливающие биотрансформацию лекарственных веществ и их метаболитов и элиминацию (выведение) конечных веществ из организма через почки, желудочно-кишечный тракт, легкие, потовые железы.

Анализируя схему, нетрудно представить, что количественная сторона процесса абсорбции лекарственных веществ лимитируется прежде всего эффективностью (кинетикой) их высвобождения на начальной стадии абсорбции. Эффективность высвобождения лекарственных веществ находится в прямой зависимости от фармацевтических факторов и их последовательного использования для продвижения действующего вещества по схеме: 1) выбор химического состояния; 2) выбор физического состояния; 3) влияние вспомогательных веществ; 4) влияние одновременно принятых медикаментов; 5) выбор лекарственной формы; 6) выбор пути введения; 7) установление точной дозировки; 8) влияние фармакотехнологических факторов; 9) определение роли физиологических факторов, свойственных отдельным лицам.

Изучение влияния указанного комплекса факторов, способствующих транспорту лекарственных веществ в организме и проявлению их лечебной активности, является основным содержанием биофармации. Однако изучение фармацевтических факторов неразрывно связано с воздействием на продвижение лекарственных веществ в организме (начиная частично уже со второй стадии абсорбции) физиологических и биохимических факторов, которые изучаются другой близкой областью научных знаний — фармакокинетикой. Таким образом, полное представление о взаимосвязях между лекарственным веществом — лекарством и лечебным эффектом дает биофармация в сочетании с фармакокинетикой. Значение элементов фармакокинетики поможет технологу в оптимальном варианте применить знание биофармации для создания эффективного лекарства.

Исследования последних трех десятилетий, проведенные отечественными и зарубежными учеными с привлечением современных физико-химических, фармакологических и биохимических методов, позволили достаточно глубоко и достоверно разобраться в тех сложных взаимоотношениях, которые сложились между лекарством как особой физико-химической системой, и макроорганизмом как биологической системой тех факторов, которые обуславливают эти взаимоотношения.

Биофармацевтическим вопросам в нашей стране уделяется большое внимание. В каждом научно-исследовательском институте, где изыскиваются новые лекарственные средства, имеются специальные лаборатории технологии лекарственных форм, в задачу которых входит разработка для нового лекарственного препарата рациональной формы

его применения. Применение ни одного нового препарата не разрешается, если для него не предложена разумная лекарственная форма, если не решены вопросы по композиции основообразующих и других вспомогательных веществ, если не найдены наиболее совершенные методы производства лекарства.

В СССР создан Всесоюзный биофармацевтический центр (во ВНИИФ), в задачу которого входят координирование научных исследований по биофармации, апробация результатов исследований и методик, рекомендации по внедрению их в практику здравоохранения.

Значение физико-химических свойств и физического состояния лекарственных веществ

Первопричиной лечебной или профилактической активности любого лекарственного вещества является его химическое строение. Однако на лечебную активность лекарственного вещества оказывают существенное влияние и его вторичные свойства, вызванные направленным технологическим вмешательством при приготовлении из него лекарства (изменение степени дисперсности, форма частичек, растворимость и др.).

Полиморфизм. Первичные свойства самой лекарственной субстанции далеко не всегда одинаковы и постоянны. Это относится прежде всего к органическим веществам, которые могут существовать в двух и более кристаллических модификациях. Такое явление, называемое полиморфизмом лекарственных препаратов, особенно распространено среди салицилатов, барбитуратов, сульфамидов, гормональных препаратов. Например, ацетилсалициловая кислота встречается в шести кристаллических формах, кортизон-ацетат — в пяти и т. д. Получение той или иной кристаллической модификации обуславливается комплексом условий, при которых протекает синтез (или выделение из природного сырья), и в большей степени — от условий, в которых протекает кристаллизация субстанции (температурный фактор, природа растворителя, давление и т. д.).

Полиморфные модификации одного и того же препарата обладают различной растворимостью, температурой плавления, стойкостью к окислению и другим деструктивным процессам и т. д., а следовательно, неодинаковыми поверхностными свойствами, от которых зависит как скорость абсорбции лекарственных веществ, так и их стабильность в лекарственных формах.

Менее стабильные кристаллические модификации обычно более растворимы в биологических жидкостях и, следовательно, лучше всасываются. Например, одна из модификаций (метастабильная) растворяется в концентрации 1200 мг/л, а другая (стабильная) — только 60 мг/л.

Полиморфные превращения лекарственных веществ возможны не только при их получении (выделении) очистке и сушке, но и при приготовлении лекарственных форм, а также в процессе хранения последних. В последнем случае полиморфные превращения зависят от условий и сроков хранения, а также от вида применяемых при изготовлении лекарственных форм вспомогательных веществ.

Химическое состояние. Одно и то же вещество может быть использовано в качестве лекарственного средства в разных химических состояниях. В простейших случаях это может касаться солеобразования того или иного активного вещества. Например, алкалоид хинин из основания может быть переведен в разные соли: сульфат, хлорид, бромид. Его растворимость будет равна соответственно 1:800, 1:34,

1:16. При сохранении основной функции хинина эти его соли как обладающие разной растворимостью будут иметь разную кинетику всасывания.

Еще более разителен следующий пример. При замене иона водорода в аскорбиновой кислоте на ион натрия препарат при сохранении основной функции витамина С приобретает новые, не характерные для аскорбиновой кислоты свойства — способность изменять электролитный баланс организма в большей степени, чем аскорбиновая кислота, угнетать функцию инсулярного аппарата у больных сахарным диабетом.

Продолжая примеры, можно напомнить, что производство буровской жидкости основывается на получении только однозамещенного ацетата алюминия, а не каких-либо других солей, поскольку антисептическое действие свойственно только этому соединению.

При переходе через липоидный барьер (стенка желудка, кишечника) большую роль играет степень ионизации. Препараты могут иметь кислый или щелочной характер. В зависимости от pH они могут быть в ионизированной или в неионизированной форме. Концентрация водородных ионов влияет также на растворимость, коэффициент распределения лекарственных веществ, а также на мембранный потенциал и поверхностную активность.

Дисперсность. Дисперсность частиц лекарственного вещества имеет не только технологическое значение, существенно влияя на сыпучесть порошкообразных материалов, сыпную массу, однородность смешения, точность дозирования и т. д. Особенно важным является то, что от размера частиц в большей степени зависит скорость и полнота всасывания лекарственного вещества при любых способах его назначения, исключая, конечно, внутрисосудистый. Таким образом, столь тривиальная технологическая операция, как измельчение, имеет непосредственное отношение к фармакотерапевтическому эффекту лекарств.

Например, установлено, что при назначении сульфадимезина в виде порошка обычной степени измельчения и сверхтонкого измельчения (микрометризованного) в крови людей максимальная концентрация сульфаниламида достигается на 2 ч раньше в случае использования микрометризованного препарата. При этом пиковые (максимальные) концентрации препарата оказываются на 40% выше, а общее количество всасывающегося сульфадимезина на 20% больше, чем при назначении порошка препарата обычной степени измельчения.

Солюбилизация. Многие вновь вводимые в лекарственный каталог вещества обладают плохой растворимостью в воде. Повысить их растворимость, а следовательно, ускорить резорбцию можно, используя эффект солюбилизации. Солюбилизация является важным свойством растворов поверхностно-активных веществ, которое связано с их мицеллярной структурой. В присутствии достаточных количеств поверхностно-активных веществ плохо растворимые и даже практически нерастворимые в воде органические лекарственные вещества приобретают способность коллоидно растворяться, или солюбилизироваться. На кафедре технологии лекарств Пятигорского фармацевтического института изучена возможность солюбилизации гидрокортизона и преднизолона и нитрофурановых производных с помощью водных растворов глицирама (моноаммонийная соль тритерпенового сапонина глицирризиновой кислоты). Установлено, что 0,1% раствор глицирама повышает растворимость гидрокортизона и преднизолона более чем в 100 раз. При использовании 0,2% раствор глицирама в щелочной среде (1,6% NaHCO_3) растворимость фурагина была повышена в 300 раз, а фурадонина — в 75 раз. В результате предложена новая водорастворимая лекарственная форма фурагина.

Изучалась также возможность получения водных растворов нерастворимых в воде препаратов — синтетических аналогов половых гормонов синэстрола, октэстрола, диэтилстильбэстрола, диэтилстильбэстрола пропионата, метилтестостерона. В качестве солюбилизатора использовались твин-80, глицирам, ОЭСШВ-35, ОЭЦС-20 и др. Результаты исследований свидетельствуют о том, что с помощью твина-80 можно повысить растворимость синэстрола в 31 раз, метилтестостерона — в 22 раза, диэтилстильбэстрола — в 110 раз.

Солюбилизация противоопухолевых препаратов в 5% водных растворах индивидуальных и 5% бинарных водных смесях твина-80 ОП-7¹, ОП-10, глицирама и суммы сапонинов солодки щетинистой показала возможность получения солюбилизированных 0,5% водных растворов асалея, астирона и пальфицерина с использованием ОП-10, асалея и астирона — с твином-80. Растворимость веществ с 1 : 10 000 повысилась до 1 : 200, т. е. в 50 раз.

Значение лекарственной формы

Лекарственное лечение неразрывно связано с вопросом выбора рациональной формы, в которой лекарственное вещество или комплекс веществ должны дать лечебный (или профилактический) эффект. Очевидно, что одновременно с расширением и изменением каталога лекарственных веществ и совершенствованием методов лечения расширялась номенклатура лекарственных форм и совершенствовалась их технология.

Очевидно, что чем большими преимуществами обладает та или иная лекарственная форма, тем большую ценность она представляет как структурная единица фармакотерапии и как промышленная единица. Лекарственная форма — это материальная форма проявления диалектического единства действующих и вспомогательных веществ и соответствующих технологических операций. Биофармация, обосновав научную трактовку лекарственной формы, требует тщательного исследования соответствия указанных компонентов (действующие и вспомогательные вещества, методы приготовления) в лекарственной форме для обеспечения оптимального действия препарата, иными словами, получения для нужд клиник наиболее рациональных лекарственных форм. В настоящее время не подлежит сомнению, что оптимальная активность лекарственного вещества достигается только назначением его в рациональной, научно обоснованной лекарственной форме.

Выбор лекарственной формы одновременно определяет и способ (путь) введения лекарства в организм. Совершенно очевидно, что скорость действия лекарственного вещества зависит от того, какой путь для его применения избран. Например, при ректальном способе лекарственное вещество может всосаться примерно через 7 мин, а при пероральном только через 30 мин (в среднем). Если же это вещество ввести внутривенно, то его действие проявится уже через 1—2 мин. Эффективность лекарственного вещества зависит от того, какой путь совершит лекарство до того, как оно попадает в кровь. При ректальном способе введения часть лекарственных веществ проникает в кровяное русло, минуя печень, и не подвергается химическому воздействию ее ферментов, а также желудочного сока, желчи и сока поджелудочной железы. Следовательно, сила воздействия лекарственного

¹ ОП-7 и ОП-10 — поверхностно-активные вещества, представляющие собой моноили диалкилполигликолевые эфиры с различным содержанием в молекуле звена $(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_n$; у ОП-7 $n=7$, у ОП-10 $n=10$.

вещества в этом случае больше, чем при пероральном применении. При выборе пути введения учитывается также, какой характер действия ожидается от лекарственного вещества (преимущественно местное или общее, на весь организм). Все эти вопросы находят должное освещение при разборе элементов фармакокинетики.

При изучении введения цистамина гидрохлорида в организм в таблетках и суппозиториях оказалось, что препарат из суппозитория всасывается быстрее и полнее, чем из таблеток. Было установлено, что через час после введения цистамина гидрохлорида животным из суппозитория всасывается 85,3%, а из таблеток только 58% препарата.

Изучение биологической доступности пенных лекарственных форм препаратов солодкового корня (глицирам и др.) по сравнению с мазями на эмульсионных основах показало, что пенные аэрозоли позволяют ускорить процесс всасывания лекарственного препарата в 2—3 раза. Кроме того, препараты солодкового корня и их лекарственные формы способствуют более быстрому регрессу контактного дерматита и более выраженной тенденции к восстановлению функционального состояния кожи у животных. Препараты солодкового корня оказывают также более выраженное нормализующее влияние на метаболизм аскорбиновой кислоты и сульфгидрильных групп по сравнению с 0,5% преднизолоновой мазью и кремом Унны.

Значение вспомогательных веществ

С биофармацевтической точки зрения изучение фармакологического действия любого лекарственного вещества бессмысленно, если оно не проводится в присутствии тех вспомогательных веществ, которые в дальнейшем будут составлять композицию конкретной лекарственной формы данного препарата.

Иначе говоря, вспомогательное вещество должно применяться не вообще, но конкретно с индивидуальным препаратом. Необоснованное применение вспомогательных веществ может привести к снижению, извращению или полной потере лечебного действия лекарственного вещества. Это происходит главным образом вследствие взаимодействия лекарственных и вспомогательных веществ при изготовлении лекарств в самой лекарственной форме или, чаще, после ее назначения больному. В основе подобных взаимодействий лежат преимущественно явления комплексообразования и адсорбции, способные резко изменить скорость и полноту всасывания действующих веществ.

Среди работ, посвященных изучению влияния вспомогательных веществ, особенно много внимания уделяется мазевым и суппозиторным основам. За последние десятилетия лечение мазями существенно изменилось с введением в практику новых лекарственных средств, потребовавших новых мазевых основ. Большую часть последних стали составлять эмульсионные основы, применение которых обеспечивает более легкую диффузию лекарственных веществ в кожу и расширяет возможности введения лекарственных веществ как в масляную, так и в водную фазу. Значительное применение находят теперь также гидрофильные мазевые основы, хорошо переносимые больными и полно отдающие лекарственные вещества без нарушения перспирации кожи. Диффузию лекарственных веществ усиливают добавками поверхностно-активных веществ, набор которых все расширяется.

Среди суппозиторных основ все большее распространение получают гидрогенизаты жирных масел, которые в сочетании с добавками поверхностно-активных веществ обеспечили не только необходимые для суппозитория структурно-механические свойства, но и должную скорость высвобождения лекарственных веществ.

Процесс превращения исходных лекарственных веществ (препаратов) в лекарство — это прежде всего технологический процесс. Вряд ли кто будет оспаривать тот факт, что способ получения лекарственных форм во многом определяет стабильность препарата, скорость его высвобождения из лекарственной формы, интенсивность его всасывания и, в конечном итоге, его терапевтическую эффективность. Например, от избранного способа эмульгирования касторового масла зависит степень его дисперсности, а следовательно, и скорость омыления масла в щелочной среде кишечника и последующий послабляющий эффект.

Выбор способа гранулирования при получении таблеток обуславливается сохранностью многих лекарственных веществ в готовой лекарственной форме.

Значение технологических факторов особенно ярко проявилось в пролонгировании и дифференцированном проявлении лечебного эффекта. Это оказалось возможным в результате освоения техники изготовления многослойных таблеток и наложения на таблетки и драже покрытий разного назначения. Перспективными оказались проводимые на кафедре технологии лекарств Пятигорского фармацевтического института исследования по созданию лекарственных форм пролонгированного действия в виде спансул (желатиновые капсулы, наполненные гранулами). Гранулы могут быть без покрытия (для немедленного всасывания и оказания начального эффекта), а также с покрытием различной толщины и растворимости. Разработка технологии этих гранул открывает широкие пути для сочетания лекарственных веществ и в других лекарственных формах (например, в таблетках).

Приведение примеров мы на этом ограничиваем, поскольку основная цель технологии лекарств — максимальное использование фармацевтических факторов для обеспечения высокого качества изготавливаемых лекарств¹.

Элементы фармакокинетики

Фармакокинетика — это, если придерживаться дословного перевода, область науки, изучающая движение лекарств в организме. Содержание предмета — изучение количественных и качественных изменений лекарственных веществ в крови, других жидкостях организма и органах, а также изучение механизмов, обуславливающих эти изменения. Понятие «движение лекарства» охватывает этапы: всасывания, распределения биотрансформации (метаболизм) и выведения лекарственных веществ из организма.

Всасывание лекарственных веществ

Под всасыванием или абсорбцией понимают восприятие лекарственного вещества кровью или лимфой от пограничных поверхностей тела после его высвобождения из лекарственной формы (либерации). Таким образом, для осуществления процесса всасывания вещества, если оно вводится не внутрисосудисто, необходимы два условия: 1) действующий ингредиент лекарства должен высвободиться из лекарственной формы, 2) высвобожденное вещество должно достигнуть поверх-

¹ Рекомендуемая литература: А. И. Тенцова, И. С. Ажгихин. Лекарственная форма и терапевтическая активность лекарств (Введение в биофармацию). — М.: Медицина, 1974; W. A. Ritschel. Angewandte Biopharmazie. — Stuttgart, 1973.

ности всасывания (диффузия к месту абсорбции). Дальнейший транспорт лекарственного вещества осуществляется пассивным (диффузия и конвекция) и активным путем (функция тканей и клеток организма).

Если кинетика высвобождения действующего вещества из лекарственной формы в полной мере зависит от избранного комплекса фармацевтических факторов, то дальнейший транспорт его зависит от вида, строения, физиологического состояния слизистых оболочек, кожных покровов, мышечной ткани и т. д.

Действие лекарственного вещества представляет собой результат взаимодействия его с клетками соответствующих тканей того или иного органа и, в конечном счете, всего организма. Следовательно, первый этап транспорта молекул лекарственного вещества с поверхности всасывания начинается с проникновения его через клеточную мембрану. Этот вид транспорта лекарственного вещества, известный под названием пермеации, может протекать путем диффузии и конвекции (пассивный транспорт).

Диффузия. Движущей силой этого процесса является разность концентраций с внешней (C_a) и внутренней (C_i) стороны мембраны. Если перенос вещества идет через беспоровую мембрану, транспортный поток (q) прямо пропорционален коэффициенту распределения (f) между мембранным материалом и растворителем поверхности мембраны (F) и обратно пропорционален толщине мембраны (d). Константа диффузии (D) характеризует диффузibilität молекул в данный мембранный материал.

Для диффузионного переноса выведено следующее математическое уравнение:

$$q = D \cdot \frac{F}{d} \cdot f (C_a - C_i).$$

При конвекции перенос растворимых молекул осуществляется под влиянием движения растворителя. Интенсивность и направленность движения определяются разницей давлений между внешней (P_a) и внутренней (P_i) стороной мембраны. Если транспорт осуществляется через поры, то транспортный поток (q) пропорционален не только поверхности (F) отдельных пор и их числу (n), но также квадрату радиуса пор (r) и обратно пропорционален длине пор (d), т. е. толщине мембраны. Константа (η) вязкости характеризует специфическое состояние раствора.

$$q = \frac{1}{\eta} \cdot \frac{nr^2F}{8d} \cdot (P_a - P_i).$$

Какой вид переноса имеет пермеация, будет зависеть от строения и свойств клеточной мембраны. Различают четыре типа клеточных мембран.

Тип 1: мембрана имеет поры. Вещество мембраны непроницаемое для молекул лекарственного вещества. Возможны конвекция (в основном) и диффузия через заполненные водой поры.

Тип 2: мембрана не имеет пор. Возможна только диффузия. Предпосылкой для переноса (проницаемости) может служить растворимость молекул лекарственного вещества в веществе мембраны. В основном к диффузии через такую мембрану способны лишь липоидорастворимые неионизированные молекулы, тогда как ионизированные молекулы через нее не проникают.

Тип 3: мембрана сочетает строение и свойства предыдущих двух мембран: имеются поры и слои полупроницаемы. Такие мембраны бо-

лее универсальны для транспорта молекул лекарственных веществ. Поры могут иметь электрические заряды или не иметь их. Через эти заряды могут диффундировать молекулы — неэлектролиты. Поры могут быть относительно крупнее, чем в мембранах типа 1, и пропускать молекулы с относительно большой молекулярной массой. Мембраны с такими порами находятся, в частности, в почечных клубочках.

Тип 4: мембраны без пор, обеспечивающие активный транспорт с помощью молекул специфических веществ, выполняющих функцию переносчиков — «носителей». Конкретные механизмы активного переноса веществ через такие мембраны еще находятся в стадии выяснения.

Активный перенос крупных и труднорастворимых молекул лекарственных веществ (гормоны, ферменты и др.) внутрь клетки может происходить с помощью движения мембраны и образования вокруг них ультрамикроскопических пузырьков (вакуолей). Такой механизм активного захватывания молекул вещества и последующего их транспорта через плазматическую мембрану получил название пиноцитоза.

Из всего сказанного видно, что мембраны представляют собой важное образование, поскольку им принадлежит главная роль в фармакокинетике лекарственных веществ на первом ее этапе.

К пораженному патологическим процессом органу лекарственное вещество доставляется посредством транспортной системы — крови. Однако путь, который должно пройти лекарственное вещество от клетки (ткани) до этой основной транспортной системы (имеется в виду не внутривенное введение), находится в прямой зависимости от пути введения лекарственного вещества в организм.

Из мышечной ткани (при внутримышечном введении) растворы лекарственных веществ хорошо проникают в кровь и уже через 5—10 минут могут создать достаточную концентрацию их в крови. Из подкожной клетчатки (при подкожном введении) лекарственные вещества проникают несколько медленнее из-за меньшего кровообращения в ней. Аэрозольные формы лекарственных веществ вследствие распространения их на большой поверхности слизистой оболочки рта, глотки и верхних дыхательных путей всасываются в кровь быстро.

Пероральный путь введения лекарственных веществ является наиболее привычным и распространенным. В связи с этим вопросам всасывания лекарственных веществ через слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта уделяется особенно много внимания. Всасывание лекарств из желудочно-кишечного тракта — процесс очень сложный. Связь этого процесса с растворимостью веществ не всегда можно с определенностью предсказать. Недостаточная абсорбция часто объясняется малой стабильностью препаратов в кислом содержимом желудка или в щелочной среде тонкого кишечника. Во многих случаях наличие пищи в желудочно-кишечном тракте ограничивает скорость всасывания. Не меньшее значение должно придаваться также взаимодействию лекарств с компонентами пищеварительной трубки — муцином, энзимами и различными протеинами, солями желчных кислот, составными частями химуса.

Муцин, выстилающий пленкой поверхность слизистых оболочек желудка и кишечника, благодаря высокой вязкости и своеобразию химического строения (полисахаридное соединение) представляет серьезный барьер на пути диффузии многих лекарственных веществ, образуя, например, со стрептомицином, и некоторыми антихолинэргическими и гипотензивными средствами, плохо диффундирующие комплексы. Энзимы и другие активные белки могут вызывать гидролиз многих соединений. Желчные кислоты усиливают процессы всасывания трудно растворимых лекарственных веществ, поскольку они обладают высо-

кой солибилизирующей активностью. С другой стороны они же являются причиной образования труднодиффундирующих комплексов (например, с неомицином, канамицином) и даже вызывать инактивацию некоторых лекарственных веществ (например, нистатина, полимиксина).

Полнота всасывания лекарственных веществ после введения их внутрь практически всегда значительно ниже, чем после парентерального введения, и, кроме того, подвержена гораздо большим колебаниям даже у одного и того же лица. Тем не менее несомненные удобства перорального использования лекарств заставляют изыскивать лекарственные формы, пригодные для назначения внутрь. Кроме того, концентрация препаратов в крови после перорального применения, как правило, хотя и несколько ниже, чем после парентерального, но зато более стабильна. Инъекционные способы введения предпочтительны при необходимости достижения очень быстрого эффекта.

Широкое распространение приобрел ректальный путь введения лекарственных веществ. Венозная кровь от прямой кишки по системе нижних и средних геморроидальных вен поступает в общий кровоток, минуя печеночный барьер; это обстоятельство уменьшает деструкцию молекул лекарственного вещества. С другой стороны, слизистая оболочка прямой кишки хорошо всасывает растворимые в воде и растворимые в жирах лекарственные вещества. Поэтому уже через 5—15 минут после введения лекарственного вещества *per-rectum* в крови создается его минимальная терапевтическая концентрация.

Распределение лекарственных веществ в организме

Под этим процессом понимается распределение лекарственных веществ как в транспортирующих средах — дистрибуция (*Distribution*), так и в организме в целом — инвазия (*Invasion*). Лекарственные вещества, поступившие в кровь любыми путями, находятся в растворенном состоянии в солевом составе крови в свободном состоянии и в связанном с форменными элементами крови, белками, липопротеидами. Лекарственные вещества разносятся кровью по всему организму и равномерно распределяются во всем объеме крови до установления состояния подвижного равновесия в соответствующем органе. Через органы с интенсивным кровообращением (сердце, легкие, мозг, печень) протекает большое количество крови, а вместе с ней, следовательно, будет больше протекать и лекарственных веществ.

Для наступления специфического действия лекарственного вещества необходимо достижение минимальной его концентрации в организме, которая определяется как минимальная лечебная доза (начальная доза). Дальнейшее усиление реакции организма на введенное вещество будет зависеть от увеличения его количества до эффективной лечебной дозы и от того как долго избранная лекарственная форма сможет обеспечить стабильную концентрацию.

Кинетика содержания препарата в крови. Наблюдения свидетельствуют о том, что длительность лекарственного эффекта коррелирует с продолжительностью циркуляции препарата в плазме, несмотря на то, что местом приложения действия фармакологически активных веществ (исключая гематотропные вещества) являются фактически рецепторные образования других тканей, а не кровь.

Основные фармакокинетические параметры кинетики содержания препаратов в крови: время достижения и высота максимального уровня (пик), скорость и характер снижения концентраций, длительность циркуляции в определяемых или, что более важно, терапевтических концентрациях.

Кинетика содержания в тканях — наименее изученная из фармакокинетических характеристик. В большинстве случаев действие лекарств осуществляется внесосудно. Тем не менее есть все основания предполагать, что дальнейшее развитие фармакокинетики особенно химиотерапевтических препаратов неизбежно связано с преимущественным вниманием к вопросам распределения препаратов в тканях и органах.

В качестве основных показателей способности лекарств проникать из крови в ткани принимаются следующие факторы: величина и время достижения максимального уровня в ткани, скорость и характер снижения содержания, длительность поддержания определенных (терапевтических) концентраций, величина концентрационного градиента (отношение концентрации вещества в ткани к содержанию его в крови) в ранние сроки после введения, а также изменение этого показателя во времени. Как правило, в начальном периоде циркуляции лекарственного вещества его тканевые концентрации ниже сывороточных, затем они выравниваются и, наконец, превышают концентрации в крови. В количественном выражении эти соотношения могут варьировать в больших пределах и зависят, в частности, от диффузионных свойств препаратов. При определении веществ в тканях вносится поправка на инактивирующее (во многих случаях выраженное) влияние на них биологических субстратов.

С целью получения возможно большей информации о распределении лекарственных веществ в организме в последнее десятилетие все шире стали использовать математические модели распределения. Ценность получаемой при этом информации зависит от степени соответствия избранной модели условиям опыта.

Биотрансформация (метаболизм)

Метаболизм (греч. *metabole* — изменение) — это сумма химических превращений, которые претерпевает лекарственное вещество в организме. Эти процессы принято рассматривать как частный случай явления детоксикации, ведущего к образованию продуктов, легко удаляемых из организма почками. В большинстве случаев биотрансформация сопровождается образованием метаболитов, менее активных или полностью лишенных активности, присущей исходному соединению. В большинстве случаев химические превращения лекарств осуществляются в печени, но ферменты, принимающие участие в их метаболизме, могут также находиться в крови или других тканях. Биотрансформация лекарственных препаратов в организме характеризуется кинетикой содержания их метаболитов в плазме крови, моче, желчи и тканях.

В плазме крови биотрансформация может проявляться также связыванием (адсорбцией) лекарственных веществ белками крови. Изредка в процессе метаболизма образуются более активные лекарственные вещества или, что более опасно, токсические соединения. Например, токсичность метилового спирта зависит от того, что его метаболитами (при окислении в организме) являются формальдегид и муравьиная кислота.

Выведение лекарственных веществ из организма

Заключительным этапом пребывания лекарственного вещества в организме является выведение его или его метаболитов из крови. Процесс этот носит еще название элиминации. Осуществляется она двумя путями: 1) за счет почечного выделения и 2) путем экстраренальной экскреции (внепочечное выделение).

Почечная экскреция — наиболее распространенный вид элиминации лекарственных веществ. Многие вещества выводятся преимущественно

но с мочой, где их концентрации значительно превышают таковые в плазме крови. Ультрафильтрация в клубочках почек является необходимым компонентом экскреции всех циркулирующих в крови веществ. Некоторые лекарственные вещества (например, сульфаниламиды) могут подвергаться обратному всасыванию из ультрафильтрата в почечных канальцах, что способствует более длительной циркуляции вещества в организме. Другие препараты (например, пенициллины), наоборот, обладают способностью секретироваться в канальцах почек, что соответственно ускоряет их элиминацию.

Внепочечная экскреция играет, как правило, вспомогательную роль в элиминации лекарств из организма. Однако для некоторых препаратов, в частности антибиотиков, выведение из организма с желчью может иметь решающее значение в механизмах плазматического очищения. Экскретированные в просвет кишечника соединения часто способны вновь всасываться в кровь. Образующийся таким образом кишечно-печеночный кругооборот является фактором, способствующим удлинению циркуляции препарата в организме. Другие пути экстракrenalной экскреции, например выделение с молоком, слезами, слюной, потом, менее существенны для фармакокинетической характеристики препаратов. Тем не менее они в ряде случаев также принимаются во внимание.

Биологическая доступность лекарственных веществ

Критерием оценки степени влияния отдельных или суммы фармацевтических факторов на активность лекарственного средства является тестомологическая (физиологическая) доступность препаратов. Биологическая доступность фактически характеризует качество лекарства. Мерой биологической доступности (БД) служит отношение (в процентах) количества всасывающегося лекарственного вещества, назначенного в исследуемой лекарственной форме (S), к количеству того же лекарственного вещества, назначенного в той же дозе, но в виде стандартной лекарственной формы (S_1). Биологическая доступность может быть определена по следующей формуле:

$$\text{БД} = \frac{S \cdot 100}{S_1}.$$

Стандартной лекарственной формой является внутривенная инъекция как обеспечивающая немедленное и полное поступление лекарственного вещества в большой круг кровообращения. Таким путем определяется абсолютная биологическая доступность. Более распространено и, возможно, более целесообразно определение относительной биологической доступности. Для этой цели стандартными лекарственными формами служат раствор или другая лекарственная форма для приема внутрь, которая хорошо охарактеризована и хорошо всасывается.

Обычно биологическую доступность устанавливают, определяя экскрецию лекарственного вещества с мочой (за известный промежуток времени после назначения препарата) или концентрацию препарата в крови после однократного или многократного его назначения. Однако имеются лекарства, биологическую доступность которых нужно определять иначе, например при нанесении на кожные покровы (мази, линименты, пластыри) или на слизистую оболочку прямой кишки (суппозитории) и влагалища (глобули). При определении биологической доступности лекарственного вещества любым методом требуется точное выполнение ряда условий, важнейшими из которых являются время взятия жидкостей для анализа и частота забора проб.

Биологическую доступность лекарства можно определять у здоровых людей — добровольцев. Такими могут быть мужчины в возрасте от 20 до 40 лет, у которых отсутствуют заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, почек, сердца и щитовидной железы. По крайней мере за 1 нед до начала исследования добровольцы прекращают прием других лекарств, а за 1 мес — прием препаратов, влияющих на активность ферментов и гормонов. Добровольцы не принимают пищу (или пользуются только специально подобранной диетой) за 4—12 ч до постановки опыта и еще в течение 2 ч после приема лекарства. Строгая стандартизация распространяется и на другие условия эксперимента: количество выпитой воды (влияние на подвижность желудочно-кишечного фактора), pH мочи (воздействие на кинетику выведения лекарственных веществ), физическую активность и положение тела (состояние беспокойства, а тем более стресс) и др.

Принципиально биологическую доступность лекарственного вещества можно определять и на больных, нуждающихся в данном лекарстве. Однако по практическим соображениям и из-за ограниченности знаний о влиянии болезни на биологическую доступность от таких испытаний в настоящее время воздерживаются.

В связи со сложностью определения биологической доступности лекарственных средств и этическим соображениям испытания стремятся проводить на моделях — на животных (*in vivo*) и путем постановки тестов *in vitro*. Одна из основных задач экспериментальной биофармации состоит в том, чтобы разработать такие тесты *in vitro* и такие модели *in vivo* на животных, которые позволили бы сопоставлять полученные результаты с результатами исследований человека и были бы значимыми благодаря выявленной бесспорной корреляции. Такие тесты и модели открывают широкие возможности не только для установления биологической доступности при разработке нового лекарства и изучении влияния отдельных фармацевтических факторов, но при текущем контроле качества лекарств.

Определение биологической доступности лекарственных веществ методами in vitro

Методы *in vitro* позволяют судить о биологической доступности лекарственного вещества по его конкретному количеству, высвободившемуся из той или иной лекарственной формы.

В связи с установлением в большинстве случаев корреляции между скоростью растворения и скоростью всасывания лекарственных веществ метод определения скорости растворения может рассматриваться как основной метод определения эффективности высвобождения растворимых лекарственных веществ из лекарственных форм.

Высвобождение лекарственного вещества базируется также на процессе диффузии.

Методы определения эффективности высвобождения лекарственных веществ применимы для всех пероральных и сформированных ректальных лекарственных форм. С целью использования этого метода в настоящее время предложено много приборов различной конструкции.

В основе всех методов растворения лежат принцип дезинтеграции лекарственной формы (механическое разрушение) и диффузия включенного в нее лекарственного вещества в растворяющую среду. Растворяющей средой может быть вода или жидкость, имитирующая ту или иную биологическую жидкую среду (желудочный сок, кишечный сок и т. д.). В ряде конструкций приборов растворяющая среда не удаляется из емкости прибора на протяжении всего времени определения; в других конструкциях по мере высвобождения (растворения) вещество периодически удаляется из емкости прибора. В приборах

первого типа необходимый для процесса растворения и диффузии переход концентрации достигается путем естественной или принудительной (большей частью перемешиванием) конвекции растворяющей среды. В настоящее время в научных и практических (контрольно-аналитическая служба) биофармацевтических исследованиях наибольшее распространение нашли методы и приборы, позволяющие осуществить периодическое удаление высвободившегося лекарственного вещества.

Приборы подобного рода сложны по конструкции и работают на основе адсорбционного, разделительного и диализного методов. Адсорбционный метод основан на поглощении растворяющегося препарата адсорбентами (активированный уголь, бентониты и т. д.) при последующем определении препарата в отфильтрованном адсорбенте. При разделительном методе используется способность полного перехода высвобождающегося в водной фазе препарата в органический растворитель с другой плотностью (например, хлороформом). Диализный метод является наиболее простым, широко распространенным и в аппаратурном оформлении самым разнообразным. Метод пригоден для любых лекарственных форм с водорастворимыми препаратами. Обычно в качестве диализной мембраны используют пленки из натуральных или полимерных материалов различной природы (переживающая кожа животных, стенка желудка и кишки, яичная оболочка, целлофан, поливинилхлорид, пленки из ацетата целлюлозы, полиамида и т. д.). В качестве среды, в которую диализируют лекарственное вещество, можно применять воду: изотонический раствор хлорида натрия, раствор Рингера и т. д. Процесс обычно ведется в термостате при 37°C. Аппаратурное оформление может быть различным.

Очень простая конструкция прибора для диффузионного высвобождения лекарственных веществ была предложена Мюллеманом и Нейеншвандером. Прибор (рис. 114) представляет собой стеклянную трубку длиной 15 см, сечением 10 см², на один конец которой крепят целлофановую мембрану. Диализную трубку с мембраной опускают на глубину 2—3 мм в термостатированный сосуд (химический стакан емкостью 250 мм) с 30 мл дистиллированной воды (или другой среды). После достижения температуры $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ на целлофановую мембрану опускают или равномерно наносят исследуемую лекарственную форму. Отбор проб диализа в каждом случае производят с помощью пипетки через равные интервалы времени с момента начала диализа, немедленно возвращая взятое количество чистого растворителя в диализатор. Объем каждой пробы равен 5 мл. Взятые пробы анализируют химическими или физико-химическими методами.

В настоящее время определение скорости растворения (высвобождения) препаратов в качестве практически первого этапа определения биологической доступности введено в Фармакопею США (USP XVIII, с. 934) и Национальный формуляр (NF XIII, с. 802). В указанные кодексы уже включено 12 статей, касающихся препаратов, для которых определение скорости растворения является обязательным.

Прибор для определения скорости растворения (рис. 115) представляет собой трехгорлый сосуд из пластмассы емкостью 1 л. В один из тубусов (1) вводят термометр, в другой (2) — стеклянную трубку для взятия проб и их комплексирования, а в третий (3) — основную деталь прибора — цилиндрическую корзинку (4) высотой 3,6 см и диаметром 2,5 см, сделанную из нержавеющей стали в виде сетки с отверстиями диаметром 40 меш (около 0,351 мм). Корзинка насажена на ось мотора (5).

В сосуд наливают растворяющую среду (750—900 мл), в качестве которой в зависимости от природы препарата используют дистиллиро-

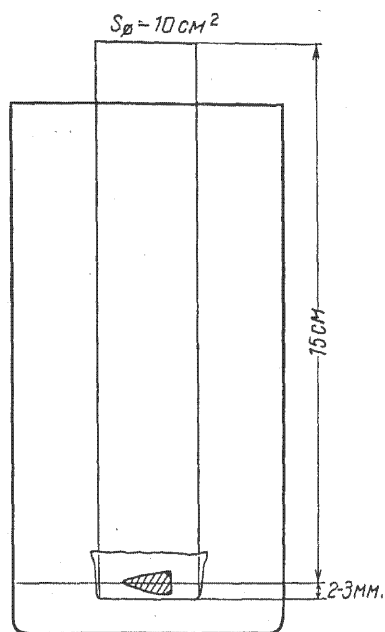


Рис. 114. Схема устройства для определения скорости выведения лекарственного вещества путем диализа через пленку. Объяснение в тексте.

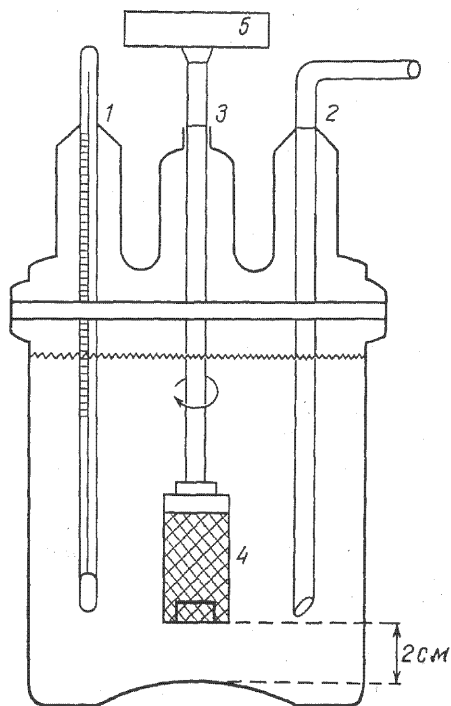


Рис. 115. Схема прибора Фармакопей США для определения скорости высвобождения растворимых лекарственных веществ. Объяснение в тексте.

ванную воду, раствор хлористоводородной кислоты различной концентрации, буферные растворы и т. д. Исследуемую лекарственную форму помещают в цилиндрическую корзинку, которую устанавливают на расстоянии 2 см от дна сосуда. Температуру растворяющей среды во время опыта поддерживают постоянной ($37 \pm 0,5^\circ\text{C}$). Скорость вращения корзинки в среде регулируют с точностью $\pm 5\%$, она составляет от 25 до 200 об/мин в зависимости от свойств препаратов. Через установленные интервалы времени отбирают для анализа пробы по 2—3 мл для определения содержания лекарственного вещества. Взятый объем растворителя тотчас же восполняют новым. Исследуемая лекарственная форма соответствует требованиям на скорость высвобождения в том случае, если за установленные интервалы времени из нее перешло в раствор требуемое количество лекарственного препарата.

Определение биологической доступности лекарственных веществ методами in vivo

В опытах in vivo определяют содержание лекарственных веществ или метаболитов в крови или интенсивность выделения их из организма животных.

Исследования обычно проводят на крупных лабораторных животных — собаках, кроликах и др. Препарат вводят в соответствии со спецификой той или иной лекарственной формы из расчета определенного количества на 1 кг массы тела животного. После забора проб (кровь, моча) через определенные промежутки времени определяют

количественное содержание в них препарата. По скорости всасывания или выделения лекарственного вещества или его метаболитов из организма судят о рациональности технологических процессов, лекарственной формы. Как указывалось выше, исследования биологической доступности проводят в форме сравнительных экспериментов, в которых лекарственное вещество сравнивают со стандартной лекарственной формой того же лекарственного вещества. Стандартной лекарственной формой может быть раствор, вводимый внутривенно (при определении абсолютной биологической активности) или иным способом (в исследованиях относительной биологической доступности).

Помимо оценки биологической доступности по общему количеству лекарственного вещества или его метаболитов, выделившихся с мочой, о ней можно судить при измерении всей области, которую занимает кривая, характеризующая изменение концентрации лекарственного вещества в плазме во времени. Эту область можно определить с помощью соответствующей методики численного интегрирования, например с помощью формулы трапеции.

В заключение можно сказать, что знание основ биофармации во взаимосвязи с фармакокинетикой:

1) позволяет выяснить оптимальные пути введения лекарственных веществ в организм. Выбор путей введения зависит от результатов;

2) облегчает определение рациональных дозировок лекарственных веществ для использования их в лечебной практике. Однако перенос экспериментальных данных с животных на человека не может быть основан на каких-либо универсальных закономерностях; он индивидуален в каждом отдельном случае;

3) дает возможность уточнить показания и противопоказания к применению лекарственных веществ. Например, вещества, хорошо проникающие через гематоплацентарный барьер, не следует применять при беременности. Антимикробные препараты, активно экскретирующиеся почками или накапливающиеся в печени, пригодны для лечения инфекций мочевых или желудочных путей. При менингитах целесообразно назначать вещества, хорошо проникающие из крови в ликвор и т. д.;

4) облегчает и ускоряет направленный поиск новых препаратов с желаемыми закономерностями распределения в организме, а в некоторых случаях и с более высокой или более широкой активностью, например при выявлении метаболитов, обладающих преимуществами перед исходным веществом по специфической активности и, что особенно существенно, для фармацевтической технологии;

5) позволяет обосновать применение фармацевтических факторов в производстве лекарств. Особого внимания заслуживает связь между фармакокинетикой и изысканием новых лекарственных форм, модернизацией ныне применяемых, а также пролонгированием и стабилизацией лекарств.

ГЛАВА 27

РАЦИОНАЛЬНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПРОПИСИ И ПРОБЛЕМА СОВМЕСТИМОСТИ ЕЕ ИНГРЕДИЕНТОВ

Общие понятия

о несовместимых сочетаниях лекарственных средств

В самом существе лекарственной прописи (рецепте) заложены элементы целесообразности и рациональности. Составляя рецепт, врач стремится создать такое лекарство, которое было бы разумно не только по подбору лекарственных веществ, но и по совместимости в из-

бранной лекарственной форме. При этом имеется ввиду совместимость всесторонняя: физическая, химическая и фармакологическая. Однако в практике аптечной работы имеют место случаи поступления рецептов, не отвечающих указанным высоким требованиям. Иногда врач решает задачу подбора нужных лекарственных веществ односторонне, в отрыве от второй задачи — возможности их сочетания. В результате этого несоответствия появляются нерациональные или несовместимые прописи.

Если причиной несовместимости служат явления физического порядка (например, отсыревание порошков, расслоение эмульсий и т. п.), то такие нерациональные прописи называют физическими несовместимостями. В тех случаях, когда в основе нерациональности прописей лежат химические явления, т. е. прописанные вещества реагируют между собой, в результате чего появляются новые вещества, с новыми свойствами, прописи называют химическими несовместимостями. Наконец, несовместимость лекарственных препаратов, обнаруживаемую в живом организме, принято условно называть собирательным термином фармакологическая несовместимость.

В зависимости от того, как велика допущенная врачом ошибка, изменяется и характер нерациональности прописи. Если в результате физико-химического или химического взаимодействия лекарственных веществ друг с другом образовались новые вещества, то следствием этого может быть: 1) ослабление или даже полное исчезновение лечебных свойств, типичных для данного лекарства; 2) появление у смеси новых, другого направления (невредных) свойств; 3) появление новых вредных и, что самое опасное, ядовитых свойств. Все это разнообразие последствий и послужило причиной появления в некоторых руководствах тенденции к разделению несовместимых сочетаний на две группы — нерациональных и несовместимых.

В вопросе о несовместимых сочетаниях советский фармацевт должен стоять на одной, единственно верной позиции: из аптек можно отпускать только полноценные лекарства. Фармация социалистического государства, опирающаяся на передовую науку, может и должна избавиться от нерациональных прописей. Уместно еще раз напомнить о правилах выписывания рецептов, согласно которым любой рецепт, содержащий несовместимые лекарственные вещества, считается недействительным и лекарство по нему не готовится.

«Рецептура» несовместимых сочетаний подвержена изменениям. По мере эволюции каталога лекарственных средств изменяются и случаи несовместимости. Так, нерациональные прописи, типичные для дореволюционной рецептуры, теперь могут совсем не встречаться. В настоящее время не исключена возможность эпизодических «вспышек» несовместимых сочетаний на короткий период, пока врачи не освоят рецептуру новейших лекарственных средств, вызвавших эти «вспышки». Задача провизора — оказать необходимую консультацию врачу и способствовать быстрой ликвидации этих временно возникающих аномалий¹.

Несовместимость лекарственных средств, обусловленная физико-химическими явлениями

Причиной физико-химической несовместимости могут быть:

1) нерастворимость лекарственных препаратов и условия, ухудшающие их растворимость;

¹ Проблема рациональности прописей и их совместимости широко рассматривается в кн.: И. А. Муравьев, В. Д. Козьмин, А. Н. Кудрин. Несовместимость лекарственных средств (нерациональные лекарственные сочетания). — М.: Медицина, 1978.

2) коагуляция коллоидных систем и растворов высокомолекулярных соединений, коалесценция (расслоение) эмульсий;

3) отсыревание и расплавление сложных порошков;

4) адсорбционные явления в лекарствах.

Нерастворимость лекарственных препаратов и условия, ухудшающие их растворимость. К этой группе несовместимостей, помимо назначения явно нерастворимых веществ, относятся такие случаи, когда количество растворителя, указанное в рецепте, недостаточно для растворения выписанных лекарственных препаратов, независимо от того, твердые они или жидкие. Кроме того, ухудшение условий растворимости лекарственных веществ может происходить при смене растворителя или, что встречается реже, под влиянием сильных электролитов с одноименными ионами. Во всех этих случаях имеет место превышение предела растворимости. В лекарстве образуются либо несмешивающиеся жидкости, либо осадок. При этом имеется в виду, что в осадке находится ядовитое или сильнодействующее вещество.

Коагуляция коллоидных систем и растворов высокомолекулярных соединений. Коалесценция (расслоение) эмульсий. Коагуляция — слипание частиц в дисперсных и особенно коллоидных системах с образованием более или менее крупных агрегатов. Коагуляция, если она зашла далеко, приводит к образованию хлопьев, выпадающих в осадок или всплывающих. Слипание частиц в эмульсиях переходит в слияние капелек диспергированной жидкости — коалесценцию, являющуюся предельным случаем процесса коагуляции.

Коагуляция — проявление термодинамической неустойчивости. Ее вызывают прежде всего электролиты. При этом чем выше заряд ионов, тем сильнее их воздействие на систему. Коагуляцию могут вызывать щелочно реагирующие вещества, кислоты, соли алкалоидов и подобных им веществ, водоотнимающие средства и вещества, меняющие заряд частиц.

Отсыревание и расплавление сложных порошков. Отсыревание и как следствие потеря сыпучести сложных порошков наблюдаются в тех случаях, когда давление паров смеси порошковидных веществ становится меньше давления водяных паров окружающей среды, вследствие чего смесь притягивает влагу из воздуха и становится гигроскопичной.

Второй случай несовместимости относится к области эвтектики (эвтектика — хорошо плавящийся). Эвтектическая смесь — это смесь веществ определенного состава с постоянной температурой плавления, более низкой, чем каждого вещества в отдельности. Скорость образования жидкости в значительной степени зависит не только от природы компонентов, но и от внешних факторов, главным образом от поверхности соприкосновения, температуры окружающей среды, механического воздействия и т. п. В результате взаимодействия компонентов получаются густые малоподвижные жидкости, трудно кристаллизующиеся и склонные к значительному переохлаждению. Постоянство состава и температуры плавления, а также тот факт, что многие эвтектики по составу отвечают сравнительно простым стехиометрическим соотношениям компонентов, давали в свое время повод думать, что эвтектика является определенным эндотермическим химическим соединением. Однако микроскопическое исследование кристаллических эвтектик с несомненностью доказало наличие в них двух различных фаз. Таким образом, эвтектику приходится считать частным случаем раствора, а именно раствором, одновременно насыщенным обоими компонентами.

То, как будет внешне проявляться эвтектика (будет ли это густая мало подвижная жидкость или смесь превратится в комкообразную

массу), зависит и от количественного соотношения компонентов в смеси порошковидных лекарственных веществ. Явления отсыревания и расплавления сложных порошков не всегда можно разграничить. Часто они сопутствуют друг другу, причем отсыревание предшествует расплавлению.

Адсорбционные явления в лекарствах. С адсорбционными явлениями чаще всего приходится встречаться в порошках, микстурах, взвесах и реже в других лекарственных формах. Адсорбентами являются высокодисперсные вещества, нерастворимые и не всасывающиеся в организме человека (уголь, гидрат окиси алюминия, белая глина, растительные порошки и др.), которые значительно снижают терапевтическую активность лекарств при одновременном прописывании их с алкалоидами, гликозидами и другими веществами.

Несовместимость лекарственных средств, обусловленная химическими явлениями

Нерациональные в химическом отношении сочетания лекарственных веществ имеют место во всех лекарственных формах, но наибольшее распространение они получили в жидкостях, что вполне закономерно. В жидкой среде создаются наиболее благоприятные условия для возникновения и течения разнообразных химических процессов.

Классифицировать неразумные химические сочетания можно двояко. Можно положить в основу тип химической реакции (окислительно-восстановительные процессы, реакции обменного разложения, нейтрализации, гидролиз и др.). Однако более удобна в практическом отношении классификация по визуальным признакам протекающих реакций, тем более что одно и то же проявление, например осадки, могут возникать в результате разных химических процессов.

Придерживаясь классификации по визуальным признакам, все известные случаи химических несовместимостей можно разделить на следующие группы: 1) образование осадков; 2) изменение окраски лекарства; 3) изменение запаха лекарства и выделение газообразных веществ; 4) изменения, протекающие без внешних проявлений.

Образование осадков

Эти случаи химических несовместимостей специфичны только для жидких лекарственных форм. Причины образования осадков разнообразны, и осадки могут содержать самые различные вещества, в том числе ядовитые и сильнодействующие. Иногда осадки содержат 2—3 вещества, а химические явления не ограничиваются только образованием осадков.

ОСАДКИ АЛКАЛОИДОВ И АЗОТИСТЫХ ОСНОВАНИЙ. Образование осадков в жидких лекарствах, в состав которых входят препараты алкалоидов и других азотистых оснований, — наиболее частое явление в аптечной практике.

Осадки оснований алкалоидов. Алкалоиды являются слабыми основаниями и поэтому из своих солей могут быть вытеснены более сильными основаниями (едкие и углекислые щелочи и препараты, обладающие щелочной реакцией). Большая часть солей алкалоидов легко растворима в воде. Что касается оснований алкалоидов, то они, как правило, очень трудно растворимы в воде и поэтому, будучи вытеснены из солей, выпадают в осадок. Исключениями являются кодеин, терморсин, пилокарпин и некоторые другие алкалоиды.

Некоторые алкалоиды (пуриновая группа) не выпадают в осадок под влиянием щелочей, но выпадают в кислой среде. Щелочное воз-

действие на алкалоиды часто сопровождается деструкцией их молекул.

Основания алкалоидов могут выпадать в осадок не только в результате воздействия вытесняющих солей, но также в случае их разложения и в результате реакции нейтрализации, изменяющей pH среды лекарства.

Осадки азотистых оснований (не алкалоидов). Соли слабых органических азотистых оснований в щелочных средах ведут себя аналогично солям алкалоидов. В частности, несовместимы со щелочно действующими веществами такие синтетические заменители морфина, как лидол, промедол, текодин, тифен и др. Несовместимы со щелочными ингредиентами и синтетические заменители кокаина: новокаин, дикаин, совкаин.

Осадки солей алкалоидов и азотистых оснований. Осадки солей алкалоидов наблюдаются в тех случаях, когда в результате реакции обменного разложения получают более трудно растворимые соли (сульфаты, бензоаты и некоторые органические кислоты, содержащиеся в растительных извлечениях).

Осадки, образовавшиеся в результате взаимодействия алкалоидов с галогенами и их соединениями. Соединение йода с йодидом калия способно осаждать алкалоиды в виде полийодидов следующего состава: алкалоид $(I_2)_x \cdot (KI)_y$, а соединение йодида ртути с йодидом калия — давать осадки алкалоидов в виде йодомеркуриатов. Йодид калия со многими алкалоидами и азотистыми основаниями образует осадки в виде гидройодидов.

Бромиды в меньшей степени, чем йодиды, но все же в ряде случаев являются причиной образования осадков труднорастворимых бромистоводородных солей алкалоидов.

Осадки танатов алкалоидов и азотистых оснований. Алкалоиды с дубильными веществами образуют нерастворимые в воде танаты алкалоидов. Это свойство использовано, как известно, для идентификации алкалоидов.

ОСАДКИ В ЛЕКАРСТВАХ С СЕРДЕЧНЫМИ ГЛИКОЗИДАМИ. Препараты сердечных гликозидов могут образовывать осадки при сочетании их в одном лекарстве с тяжелыми металлами, дубильными веществами, солями алкалоидов и галогенами. Чаще всего причиной выпадения в осадок сердечных гликозидов являются дубильные вещества.

Сердечные гликозиды весьма чувствительны к действию кислот, щелочей и окислителей. Наблюдающаяся при этом частичная или полная их инактивация иногда сопровождается образованием ядовитых осадков других лекарственных веществ.

ОСАДКИ В ЛЕКАРСТВАХ С АНТИБИОТИКАМИ. Пенициллин содержит нестойкое лактамное кольцо, легко подвергающееся гидролизу под действием кислот, щелочей, а также некоторых спиртов, тяжелых металлов и ферментов. О происходящей при этом деструкции молекулы данного антибиотика можно судить, в частности, по образованию осадков.

ОСАДКИ ПРОИЗВОДНЫХ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ И СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ. Водорастворимые производные барбитуровой кислоты несовместимы с кислотами, солями щелочно-земельных металлов, солями органических оснований и некоторыми другими веществами.

В случае взаимодействия кислот из натриевых солей производных барбитуровой кислоты и сульфаниламидных препаратов выпадают эти производные, растворимость которых низкая по сравнению с натриевыми солями.

При сочетании в одном лекарстве натриевых солей производных барбитуровой кислоты и солей щелочно-земельных металлов образуются их гидроокиси и производные барбитуровой кислоты.

При взаимодействии натриевых солей производных барбитуровой кислоты и сульфаниламидных препаратов с солями алкалоидов и азотистых оснований происходят обменные реакции, в результате которых представители обеих групп оказываются в осадке.

ОСАДКИ СОЕДИНЕНИЙ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ. Наиболее часто осадки в жидких лекарствах образуют соединения серебра, свинца, ртути, цинка, алюминия. Соединения тяжелых металлов могут образовывать осадки с алкалоидами и азотистыми основаниями, дубильными веществами, солями щелочных и щелочно-земельных металлов, соединениями галогенов, ферментами, сердечными гликозидами, натриевыми солями производных барбитуровой кислоты и сульфаниламидных препаратов и т. д. Наконец, осадки могут появляться при обменных реакциях между солями самих тяжелых металлов.

Изменение окраски лекарств

Изменение цвета лекарства может быть вызвано разными причинами. Часто это происходит в результате окислительно-восстановительных процессов. Например, резорцин, как и другие фенолы, в щелочной среде легко окисляется кислородом воздуха. Продукты окисления оказывают рвотное действие. Резорцин несовместим со щелочами и в порошках. Например, смесь резорцина натрия с гидрокарбонатом быстро приобретает бурую окраску. Очень нестойки сочетания, в состав которых входит апоморфин и щелочнодействующие компоненты. Продукты окисления выпавшего основания окрашивают микстуры в зеленый цвет.

Причиной изменения цвета может быть и реакция нейтрализации. Например, сочетание ягодных сиропов со щелочами вызывает изменение красивого цвета сиропа в неопределенный грязный цвет.

Изменение запаха лекарства и выделение газообразных веществ

Изменение запаха как результат химической несовместимости вызывает образование новых веществ. Например, кислоты, включаемые в лекарства с нитритом натрия, являются причиной выделения окислов азота.

Перекись водорода несовместима со щелочами (натрия тетраборат), фенолами (резорцин), непредельными соединениями (имеются в ланолине). Резорцин несовместим со щелочами.

Изменения, протекающие без видимых внешних проявлений

Эта группа химических несовместимостей наиболее трудна для распознавания, поскольку взаимодействие между компонентами лекарства визуально не фиксируются. О неразумности таких сочетаний приходится судить лишь по отсутствию или снижению ожидаемого лечебного эффекта с последующим подтверждением химическим или биологическим путем.

Типичным примером глубоких химических изменений, протекающих без внешних признаков, могут служить сочетания пенициллина с некоторыми лекарственными веществами. Например, адреналин, спирт, а также перекись водорода разрушают пенициллин и, следовательно, вызывают его инактивацию.

Антибиотическая активность стрептомицина и тетрациклинов снижается в щелочной среде. Кроме того, они легко окисляются.

Без видимых внешних изменений большей частью происходит разложение и инактивация сердечных гликозидов.

Не всегда заметны изменения аскорбиновой кислоты и никотиновой кислот, рибофлавина и других витаминов.

Препараты ферментов могут снижать свою активность: пепсин — в присутствии щелочных агентов, а панкреатин — в присутствии кислот.

Встречаются случаи взаимодействия солей алкалоидов и азотистых оснований с другими препаратами, которые протекают без видимых изменений.

Кажущаяся несовместимость и исправимая несовместимость

К несовместимым сочетаниям иногда неправильно относят рецепты, которые только на первый взгляд кажутся нерациональными. В действительности после вдумчивого анализа такого рецепта может быть найдено и его технологическое решение. Наряду с такими «подозрительными» рецептами в практической работе встречаются также прописи, при выполнении которых возникают или, вернее, могут возникать те или иные затруднения. В некоторых руководствах эти случаи составляют отдельную группу «затруднительных случаев» или «затруднительных рецептов».

Для выделения такой группы рецептов нет никаких оснований, ибо все они выполнимы, если применяется правильная технология. В ряде случаев рецепты с несовместимыми сочетаниями рецептар может исправить в момент их поступления в аптеку, обсудив свои соображения с врачом по телефону. В простейшем случае компоненты лекарства, обуславливающие несовместимость, могут быть отпущены порознь. В некоторых случаях допустима замена одного препарата другим, близкородственным (например, кодеина фосфата кодеином-основанием). Может быть допущен перевод одного соединения в другое без нарушения активности (например, перевод аскорбиновой кислоты в ее натриевую соль путем нейтрализации среды лекарства содой) и т. д.

Фармакологическая несовместимость лекарственных средств

Несовместимость лекарственных веществ в организме принято называть собирательным термином «фармакологическая несовместимость». Часть взаимодействий лекарственных веществ друг с другом в полостях желудочно-кишечного канала возникает по физическим и химическим закономерностям, аналогичным таковым вне организма. К этому разделу несовместимостей могут быть отнесены взаимодействия лекарственных средств с составными частями пищи, а также с пищеварительными соками при приеме лекарственных средств после еды.

Несовместимость лекарственных средств друг с другом, возникающая *in vitro*, т. е. в пробирке или шприце, может проявляться и в желудочно-кишечном канале при совместном введении несовместимых в химическом отношении лекарственных средств. Однако, если несовместимые в пробирке лекарственные средства ввести в желудок натошак с интервалом 30—60 мин, они не встретятся и, всосавшись в кровь, окажут присущее им фармакологическое действие.

При парентеральном введении преодолеть физико-химические несовместимости возможно введением веществ в разные места тела или

через некоторое время. При этом не возникает химическая несовместимость, потому что в крови вещества соединяются с разными частями ее и, таким образом, разобщаются или не контактируют друг с другом.

Комбинированное назначение лекарственных веществ предполагает не только сохранение в сложном лекарстве их фармакологического лица, но и определенное усиление их действия. В одних случаях синергизм проявляется в виде простого суммирования эффектов действия, в других — в более сложной форме потенцирования, когда эффект действия смеси больше суммы эффектов действия отдельных ее ингредиентов.

Однако при комбинировании лекарственных веществ не исключена возможность ослабления или даже полной потери лечебного эффекта лекарства. Эти негативные явления должны, естественно, наблюдаться в случае сочетания веществ, действующих на организм в противоположном направлении. Однако для объективной оценки той или иной лекарственной комбинации в фармакологическом отношении формальных знаний о действии лекарственного препарата на организм еще недостаточно. Фармакологическая несовместимость лекарственных веществ может возникать только в определенных конкретных случаях.

Лекарственные вещества часто обладают разнообразным действием на организм. В связи с этим комбинации их могут обуславливать синергизм одних эффектов и антагонизм других. Так, амидопирин усиливает анальгезирующее действие барбитала, но ослабляет его снотворный эффект. Сульфаниламидные препараты усиливают болеутоляющий эффект морфина, но ослабляют его угнетающее действие на дыхательный центр.

Иногда размер доз оказывает влияние на то, будут ли данные лекарственные вещества при их совместном применении являться синергистами (при применении малых доз) или антагонистами (при применении максимальных доз).

Раздел I

ТВЕРДЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

К твердым лекарственным формам относятся сборы, порошки, таблетки, драже, гранулы, спансулы и некоторые кондитерские лекарственные формы. За исключением порошков, все остальные лекарственные формы — объекты промышленного производства.

ГЛАВА 28

СБОРЫ (SPECIES)

Сборы представляют собой смеси изрезанных или истолченных в крупный порошок частей лекарственных растений. Иногда в эти смеси вводят эфирные масла и некоторые кристаллические вещества. По дисперсологической классификации сборы относятся к свободным все-сторонне-дисперсным системам, в которых дисперсионной средой является воздух, и в отличие от порошков представляют собой конгломераты крупных частиц (грубодисперсные системы).

Сборы — старейшая и наиболее простая форма использования лекарственных растений, допускающая в домашних условиях приготовление из них различных «чаев» (настоев и отваров), полосканий, припарок, ванн. В этих случаях дозирование сбора (отмеривание ложкой)

возлагается на самого больного. По этой причине в состав сборов никогда не вводят ядовитых лекарственных растений.

Сборы издавна были лекарственной формой аптечного профиля. Теперь же они в основной массе вырабатываются на фармацевтических предприятиях. Предпосылки к этому были созданы тем, что широкий ассортимент утвержденных прописей по существу охватывает всю современную рецептуру сборов и вполне удовлетворяет лечащих врачей. Приготовление сборов на крупных фармацевтических производствах в значительной степени облегчило работу аптек, так как при всей, казалось бы, простоте приготовления сборов измельчение лекарственных растений является трудоемкой операцией. Кроме того, при заводском производстве имеются все возможности для дальнейшего совершенствования этой лекарственной формы в отношении как качества резки и однородности смешения, так и устранения основного недостатка сборов — неточности дозирования при их применении.

Общие способы приготовления сборов

Части лекарственных растений вводят в сборы: в целом виде — мелкие цветки и цветочные корзинки (например, ромашки, бузины, тысячелистника, коровяка), а также некоторые семена и ягоды; в изрезанном или раздробленном виде — все корни и корневища, коры, травы, крупные листья и некоторые цветы (липовый цвет); в истолченном или крупноизмельченном виде — плоды, семена, а также некоторые мелкие и хрупкие листья (например, толокнянка).

Растительный материал изрезают в траво- и корнерезках. При необходимости сырье предварительно овлажняют (при резке корней на кубики), а затем подсушивают полученный продукт. Для толчения плодов и семян и хрупких листьев применяют бегунки, а также дисковые и вальцовые мельницы. Степень измельчения растительного материала зависит от вида сбора, для которого он предназначен. Так, части растений, входящие в состав чаев или сборов, которые служат для приготовления настоев или отваров для внутреннего употребления или для полоскания горла, должны быть измельчены, как указано в главе «Настои и отвары», а входящие в состав сборов для ванн и смягчительных сборов для припарок должны иметь кусочки размером не более 2 мм. Необходимая степень измельчения достигается с помощью ситовых механизмов (трясунки, вибрационные сита). При всех степенях измельчения пыль отсеивают сквозь сито с отверстиями размером 0,2 мм.

Основная трудность в приготовлении сборов — равномерное смешение составных частей, поскольку кусочки их имеют разную величину, форму, массу и поэтому ясно выраженную склонность к расслаиванию. Смешивание обычно проводят во вращающихся смесителях разных конструкций.

Если в состав сборов входят эфирные масла, то их вводят в спиртовом растворе путем опрыскивания перемешиваемой массы. Если в состав сборов входят соли, то их растворяют в минимальном количестве воды и вводят в сбор также опрыскиванием. В этом случае овлажненный сбор необходимо потом подсушить; для сушки применяют шкафные и ленточные сушилки. После испарения растворителя введенные вещества в виде мелких кристаллов довольно прочно удерживаются в складках листьев и цветов, между волосками, которыми часто покрыта поверхность листьев, цветов и стеблей, в трещинах корней, чем предупреждается расслоение сбора. Примешиванием солей к сборам в «сухом» виде этого достигнуть нельзя.

В тех случаях, когда измельченные части растения не могут механически удержать на своей поверхности кристаллики солей вследствие отсутствия опушения на листьях или кожистости (листья сенны и др.), применяют способ пропитывания измельченных частей водным раствором соли с последующим высушиванием влажной массы в сушилке.

При приготовлении сборов в аптечных условиях (по индивидуальным прописям) измельчение растительных материалов производят ручным способом: резаками, в небольших мельницах типа «Эксцельсиор» или в металлических ступках. Смешивают компоненты на большом листе глянцевой бумаги с помощью шпателя.

Частная технология и номенклатура сборов

Среди выпускаемых промышленностью сборов одна пропись является официальной: это сбор противоастматический (*Species antiasthmaticae*), или астматол (*Asthmatolum*). Состав частей по массе: листья белены — 1, листья красавки — 2, листья дурмана — 6, нитрата натрия — 1. Крупные порошки листьев (сито с отверстиями диаметром 3 мм) смешивают в смесителе с лопастями. Затем смесь увлажняют раствором селитры (в 3 частях воды) и вновь тщательно перемешивают. Влажную смесь высушивают при температуре не выше 60°C до получения 10 частей. Содержание влаги в сборе не должно превышать 12%, золы должно быть не более 25%, содержание алкалоидов должно быть в пределах 0,2—0,25%. В случае более высокого содержания алкалоидов к препарату добавляют необходимое количество измельченных листьев крапивы (сито с отверстиями диаметром 3 мм), смоченных раствором нитрата натрия из расчета 1 часть нитрата натрия на 9 частей крапивы. Астматол применяют при бронхиальной астме: сжигают половину чайной ложки и вдыхают дым или выкуривают папиросу или сигарету, набитую порошком астматолола.

Все остальные многочисленные прописи сборов (чаев) являются неофициальными и нормируются ВФС или МРТУ. По назначению среди них различают:

Species pectorales	сбор грудной
» laxans	» слабительный
» adstringens	» желудочный вяжущий
» sedativa	» успокоительный
» carminativa	» ветрогонный
» amara	» горький
» diuretica	» мочегонный
» cholagoga	» желчегонный
» antihæmorrhoidalis	» противогеморроидальный
» diaphoretica	» потогонный
» polyvitaminica	» поливитаминный
» ad gargarismata	» для полоскания горла
» ad cataplasmata	» для припарок (мягчительный)

Обилие и разнообразие лекарственных растений позволило Фармакопейному комитету утвердить для некоторых сборов по несколько прописей, разных по составу, но одинаковой лечебной направленности.

Например, имеется четыре прописи грудного сбора (табл. 8), по две прописи слабительного, желудочного (вяжущего), мочегонного, потогонного, витаминного сборов и др.

Все шире в лечебную практику стали входить многокомпонентные сборы, содержащие до 10 и более растительных объектов. Таким сбором, в частности, является сбор для микстуры по прописи М. Н. Здренко.

Таблица 8

Составы грудного сбора (части по массе)

Растение (орган)	Сборы			
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4
Почки сосны	—	—	1	—
Листья мать-и-мачехи	2	4	—	2
» подорожника	—	3	—	—
» шалфея	—	—	1	—
Трава душицы	1	—	—	—
Плоды аниса	—	—	1	—
» фенхеля	—	—	—	1
Корни алтея	2	—	2	2
» солодки	—	3	2	2

Упаковка сборов

Сборы отпускаются в картонных коробках, выложенных внутри пергаментной бумагой, или в двойном бумажном пакете по 50, 100, 150 и 200 г. На этикетке указываются состав сбора и обязательно способ употребления. Подобно прессованию измельченных частей отдельных лекарственных растений (например, *Briketum herbae Bidentis*, *Briketum rhizomatis cum radicibus Valerianae* и др.), возможны также прессование сборов и придание им формы брикетов для разового приема или плиток с насечками на 10 отдельных доз. Брикетированием обеспечивается: а) более правильное дозирование; б) лучшая сохранность; в) транспортабельность сборов. Производство брикетов лекарственных растений организовано на Красногорском заводе (Московская область) по переработке лекарственного растительного сырья.

ГЛАВА 29

ПОРОШКИ (PULVERES)

Порошками называют твердую лекарственную форму для внутреннего или наружного применения, состоящую из одного или смеси нескольких сыпучих лекарственных веществ, кающуюся в результате измельчения и смешения однородной при рассматривании невооруженным глазом. Порошки представляют собой свободные всестороннедисперсные системы без дисперсионной среды с мелкодисперсными частицами разного размера и формы. В некоторых случаях в порошки вводят жидкие компоненты, но в количествах, не нарушающих их сыпучесть.

Порошки — древнейшая лекарственная форма, употреблявшаяся еще за 2500—3000 лет до нашей эры и не утратившая значения до настоящего времени. Исследования экстенпоральной рецептуры показали, что в форме порошков прописывается весьма большое количество разнообразных лекарственных веществ. В современной рецептуре СССР порошки составляют от 23 до 40% в зависимости от специфики рецептуры того или иного города (района, области, края), а в рецептуре всей страны — в среднем около 30%. Многие прописи порошков приготавливаются в заводских условиях.

Порошки как лекарственная форма

Измельчение всех веществ, в том числе органических, приводит к нарушению кристаллической структуры поверхностных слоев твердых тел. Деструкция решетки сопровождается образованием на обнажен-

Таблица 8

Составы грудного сбора (части по массе)

Растение (орган)	Сборы			
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4
Почки сосны	—	—	1	—
Листья мать-и-мачехи	2	4	—	2
» подорожника	—	3	—	—
» шалфея	—	—	1	—
Трава душицы	1	—	—	—
Плоды аниса	—	—	1	—
» фенхеля	—	—	—	1
Корни алтея	2	—	2	2
» солодки	—	3	2	2

Упаковка сборов

Сборы отпускаются в картонных коробках, выложенных внутри пергаментной бумагой, или в двойном бумажном пакете по 50, 100, 150 и 200 г. На этикетке указываются состав сбора и обязательно способ употребления. Подобно прессованию измельченных частей отдельных лекарственных растений (например, *Briketum herbae Bidentis*, *Briketum rhizomatis cum radicibus Valerianae* и др.), возможны также прессование сборов и придание им формы брикетов для разового приема или плиток с насечками на 10 отдельных доз. Брикетированием обеспечивается: а) более правильное дозирование; б) лучшая сохранность; в) транспортабельность сборов. Производство брикетов лекарственных растений организовано на Красногорском заводе (Московская область) по переработке лекарственного растительного сырья.

ГЛАВА 29

ПОРОШКИ (PULVERES)

Порошками называют твердую лекарственную форму для внутреннего или наружного применения, состоящую из одного или смеси нескольких сыпучих лекарственных веществ, кающуюся в результате измельчения и смешения однородной при рассматривании невооруженным глазом. Порошки представляют собой свободные всестороннедисперсные системы без дисперсионной среды с мелкодисперсными частицами разного размера и формы. В некоторых случаях в порошки вводят жидкие компоненты, но в количествах, не нарушающих их сыпучесть.

Порошки — древнейшая лекарственная форма, употреблявшаяся еще за 2500—3000 лет до нашей эры и не утратившая значения до настоящего времени. Исследования экстенпоральной рецептуры показали, что в форме порошков прописывается весьма большое количество разнообразных лекарственных веществ. В современной рецептуре СССР порошки составляют от 23 до 40% в зависимости от специфики рецептуры того или иного города (района, области, края), а в рецептуре всей страны — в среднем около 30%. Многие прописи порошков приготавливаются в заводских условиях.

Порошки как лекарственная форма

Измельчение всех веществ, в том числе органических, приводит к нарушению кристаллической структуры поверхностных слоев твердых тел. Деструкция решетки сопровождается образованием на обнажен-

ных новых поверхностях некомпенсированных валентностей, иначе говоря, свободных радикалов. При измельчении лекарственных веществ на поверхности частиц образуется аморфный слой, что влечет за собой активизацию физико-химических свойств твердых тел, таких, как адсорбционная активность и растворимость. С повышением степени дисперсности увеличивается удельная поверхность порошков — отношение общей поверхности порошка к его объему. Удельная поверхность обратно пропорциональна линейным размерам частиц порошка.

Таким образом, в состоянии порошка лекарственные препараты обладают высокой лечебной активностью, причем она тем выше, чем тоньше порошок, поскольку с возрастанием удельной поверхности измельчаемых частиц увеличивается их свободная поверхностная энергия. По мере диспергирования частиц облегчается и ускоряется всасывание нерастворимых и особенно труднорастворимых лекарственных веществ. Нерастворимые вещества (активированный уголь, висмута нитрат основной, белая глина, тальк и др.) в состоянии высокой дисперсности в максимальной степени проявляют свое адсорбирующее, обволакивающее и антисептическое действие. Порошки не только активны в лечебном отношении, но и удобны для приема различных лекарственных веществ, легко и точно дозируются, техника их приготовления проста.

При объективной оценке порошков как лекарственной формы не следует упускать из виду некоторые недостатки, свойственные им. В результате резкого увеличения удельной поверхности лекарственных вещества в состоянии порошков легко теряют кристаллизационную воду, если они склонны к выветриванию, или быстро отсыревают, если гигроскопичны. Усиливается неблагоприятное воздействие углекислоты, кислорода, влаги, света. Порошки могут приобретать посторонний запах, адсорбируя пары летучих веществ, или терять запах вследствие улетучивания пахучих компонентов. Этих нежелательных воздействий можно избежать, если соблюдать правила хранения как для исходных ингредиентов, так и для самих порошков.

Порошки в аптечном производстве

Классификация и прописывание порошков

Область применения порошков весьма обширна. В форме порошков прописывается как одно, так и несколько лекарственных веществ. В первом случае порошки называются простыми, во втором — сложными. Порошки могут быть дозированными, т. е. разделенными на дозы или приемы, и недозированными, отпускаемыми общей массой, без деления на дозы. Порошки для внутреннего употребления большей частью прописываются в дозированном виде. Что касается порошков для наружного применения, то последние отпускаются почти всегда в неразделенном состоянии.

Недозированные порошки выписываются только одним способом: врач перечисляет лекарственные вещества, указывая их массы.

Дозированные порошки могут быть выписаны двояко: а) врач выписывает лекарственные вещества общей массой, указывая затем, на какое число доз они должны быть разделены; б) врач приводит массу ингредиентов на каждый отдельный прием, а затем указывает число доз. Второй способ прописывания более распространен, потому что прописываемые количества лекарственных веществ совпадают с теми обычными однократными терапевтическими дозами, с которыми врач оперирует в своей повседневной работе.

Технология порошков регламентируется общей статьей ГФХ «Pulveres». Приготовление порошков складывается из следующих операций: порошокования, просеивания, смешивания, дозирования и упаковки. В зависимости от состава и характера лекарственных веществ некоторые из этих операций могут быть опущены или совмещены.

ПОРОШКОВАНИЕ (PULVERISATIO). Измельчение твердых лекарственных препаратов имеет большое значение не только для достижения определенного лечебного эффекта, но и для оптимального смешивания и точного дозирования: при измельчении размер частиц лекарственных веществ выравнивается, после чего они легко и хорошо смешиваются и не расслаиваются при дозировании.

В ГФХ степень мелкости готовых порошков оценивается только визуально: невооруженный глаз не должен обнаруживать отдельных частиц во всей массе порошка. Какой же размер частиц будет соответствовать этому требованию? Нормальный человеческий глаз различает на расстоянии 25 см частицу размером 50 мкм, если она не одного цвета с фоном. Частицы в готовых порошках одного цвета, поэтому будет правильным принять, что размер частиц в них не должен превышать 70 мкм.

Твердые лекарственные препараты представляют собой кристаллические или аморфные вещества. Первые из них нуждаются в дополнительном измельчении. В равной степени в аптеке приходится порошоковать аморфные тела в кусках и разнообразные части лекарственных растений. В отличие от крупных фармацевтических производств в условиях аптеки всегда приходится порошоковать небольшие количества веществ, поэтому в аптеках для этой цели вполне достаточны простейшая аппаратура и приспособления.

Повседневным в аптечных условиях прибором для порошокования является ступка (mortaria) с пестиком (pestilla). Ступки делаются из фарфора, стекла, агата, чугуна, стали и меди. Размеры и форма их отличаются большим разнообразием. Для успешного порошокования весьма важно, чтобы дно ступки максимально совпадало с головкой пестика; в противном случае неизмельченные частицы будут задерживаться в недоступных пестику изгибах. В зависимости от прочности ступки допускают различные механические усилия при порошоковании. В фарфоровых и стеклянных ступках сочетаются раздавливание (conquassatio) и растирание (contritio). В металлических ступках эти усилия можно сочетать с ударом (contusio). Агатные ступки используются для измельчения особо твердых веществ.

Наиболее широко применяются в аптеках фарфоровые ступки, которые выпускаются семи номеров. Фарфор относится к хрупким материалам высокой твердости, устойчивым при умеренных нагрузках к истиранию, поэтому он наиболее пригоден для изготовления аптечных ступок. Ступка должна иметь равномерную матовую (неглазурованную) поверхность, поглощать влаги не более 0,2%. Параметры аптечных фарфоровых ступок приведены в табл. 9. Ступка № 2 на 1 см уже, но на 1 см выше ступки № 3, поэтому их параметры одинаковы.

Измельчая вещества в ступке, следует вращать пестик кистью руки без участия локтевого и плечевого суставов. При измельчении веществ ядовитых и раздражающих слизистые оболочки применяют закрытые ступки. При этом лицо закрывают марлевой маской с ватной прослойкой и надевают защитные очки.

Рабочая поверхность ступки пористая. По мере использования шероховатости поверхностей ступки и пестика сглаживаются, уменьшаются размеры пор, но одновременно ухудшаются свойства ступки как

Таблица 9

Параметры аптечных ступок

№ ступки	Диаметр, мм	Рабочая поверхность		Рабочий объем, см ³	Время измельчения	Максимальная загрузка	Оптимальная загрузка
		см ²	коэффициент				
1	50	45	1	20	60	1,0	0,5
2	75	90	2	80	90	4,0	1,5
3	86	90	2	80	90	4,0	1,5
4	110	135	3	160	120	8,0	3,0
5	140	225	5	320	150	16,0	6,0
6	184	450	10	960	210	48,0	18,0
7	243	765	17	2240	300	112,0	42,0

измельчающего аппарата. При измельчении лекарственных веществ небольшая часть их теряется в порах ступки. Заполняет поры ступки только вещество, растираемое первым, поэтому при приготовлении сложных порошков необходимо знать размер потерь лекарственных препаратов в ступках.

Нами и В. Д. Козьминым экспериментально определены размеры потерь для значительного количества твердых лекарственных препаратов в случае их порошкования в ступке № 1 (табл. 10). Для ступок других размеров величину, потери, взятую для ступки № 1, умножают на коэффициент рабочей поверхности, введенный для этой цели в таблицу.

В зависимости от особенностей твердых веществ их потери за счет «затирания» могут колебаться в широких пределах. Например в ступке № 1 потери наперстянки не превышают 5 мг, в то время как для ксероформа они составляют 57 мг. Пользуясь таблицей потерь, нетрудно решить вопрос, с какого ингредиента нужно начинать приготовление сложного порошка, если, конечно, в прописи нет индифферентного в лечебном отношении вещества. При этом нужно учитывать относительные потери, т. е. потери, выраженные в процентах к количеству прописанного медикамента. Таким образом, приготовление сложных порошков начинают с лекарственных веществ, терапевтически неактивных или имеющих малые относительные потери.

Для каждого номера ступки имеются свои максимумы загрузки, которые, по В. Д. Козьмину, не должны превышать $\frac{1}{20}$ ее объема. При превышении максимальных загрузок резко уменьшается удельная поверхность порошков. Это явление хорошо видно на графике (рис. 116), где представлены изменения удельной поверхности порошков в зависимости от величины загрузки для ступки № 4 при продолжительности диспергирования 120 с. На оси абсцисс показана величина загрузок в граммах, а на оси ординат — удельная поверхность в см⁻¹. Пунктиром изображена оптимальная загрузка (3 г). При величине загрузки больше 8 г удельная поверхность начнет резко уменьшаться. Разумеется, не следует загружать ступки большими количествами порошковых веществ; лучше стремиться к оптимальным нагрузкам. Размер оптимальных загрузок, а в связи с этим примерное время измельчения, экспериментально установленное нами, приведено в табл. 14. Увеличение времени измельчения часто способствует уменьшению удельной поверхности порошков, поскольку при этом наблюдается образование прочных конгломератов. Изменение удельной поверхности порошков в зависимости от времени измельчения в ступке № 4 при постоянной загрузке 8 г видно из рис. 117. На оси абсцисс здесь нанесено время измельчения в секундах, а на оси ординат — удельная поверхность

Таблица 10

Потери твердых лекарственных препаратов при растирании их в ступке № 1

Препарат	Потери, мг	Препарат	Потери, мг
Амидопирин	37	Осарсол	15
Аммония хлорид	12	Папаверина гидрохлорид	10
Анальгин	22	Пахикарпина гидрохлорид	12
Анестезин	24	Пентоксил	27
Антипирин	10	Резорцин	10
Барбамил	41	Ртути окись желтая	26
Барбитал	13	Ртути амидохлорид	22
Барбитал-натрий	12	» монохлорид	44
Бензоафтол	15	Сальсолина гидрохлорид	8
Бромизовал	19	Сахар	21
Бромкамфора	15	Сера очищенная и осажденная	24
Бутадион	36	Синтомицин	30
Висмута нитрат основной	42	Спазмолитин	40
Гексаметилентетрамин	26	Стрептоцид	23
Гексамидин	15	Стрептоцид растворимый	41
Глина белая	14	Сульгин	14
Глюкоза	7	Калия бромид	15
Дикарб	24	» йодид	21
Дибазол	18	Кальция глицерофосфат	25
Железо восстановленное	11	» карбонат осажденный	14
Железа лактат	24	Кальция лактат	12
Метилтиоурацил	10	Камфора	24
Натрия бензоат	20	Кислота аскорбиновая	12
» гидрокарбонат	11	» ацетилсалициловая	33
» салицилат	23	» бензойная	34
Норсульфазол	22	Теобромин	18
Омнопон	11	Темисал	37
Кислота никотиновая	15	Теofilлин	16
» салициловая	55	Терпингидрат	15
Кодеин	7	Трава термопсиса	6
Кодеина фосфат	7	Уросульфат	31
Корень ревеня	11	Фенацетин	19
Кофеин	15	Фенилсалицилат	24
Кофеин-бензоат натрия	16	Фенобарбитал	18
Ксероформ	57	Фитин	18
Лист наперстянки	5	Фталазол	19
Левомецетин	29	Хинидин	21
Магния карбонат основной	19	Хинина гидрохлорид и сульфат	12
Магния окись	16	Цинка окись	36
Ментол	17	Экстракт солодкового корня	
Метиленовый синий	16	сухой	18
Сульфадимезин	18	Этазол	18
Теальбин	10		
Танин	11		

в см⁻¹. Пунктиром отмечено оптимальное время измельчения для ступки № 4 (120 с). При превышении этого времени измельчения только у глюкозы, аскорбиновой кислоты и анальгина практически не уменьшается удельная поверхность, так как у этих веществ конгломерата почти не образуется. У всех остальных веществ и смесей удельная поверхность уменьшается.

При измельчении в ступке сразу нескольких медикаментов они измельчаются независимо друг от друга, поэтому в ступке более рационально порошок смеси веществ, чем каждое из них в отдельности, исключая случаи, когда лекарственное вещество должно измельчаться отдельно. Последнее относится к труднопорошкуемым препаратам, которые измельчаются в присутствии спирта или эфира либо их смеси. Эти жидкие компоненты являются в данном случае поверхностно-активными веществами. Они облегчают процесс разрушения, производят

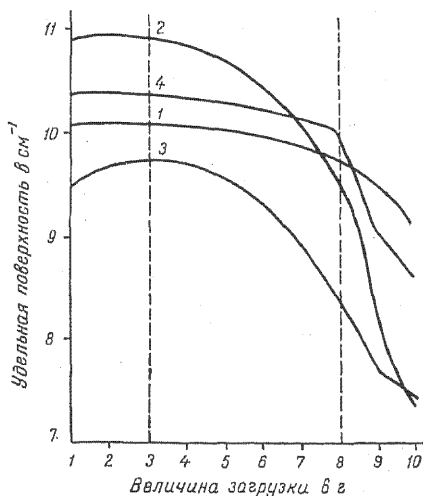


Рис. 116. Изменение удельной поверхности порошков в зависимости от величины загрузки ступки.

1 — глюкоза; 2 — бутадиион; 3 — стрептоцид; 4 — кислота ацетилсалициловая.

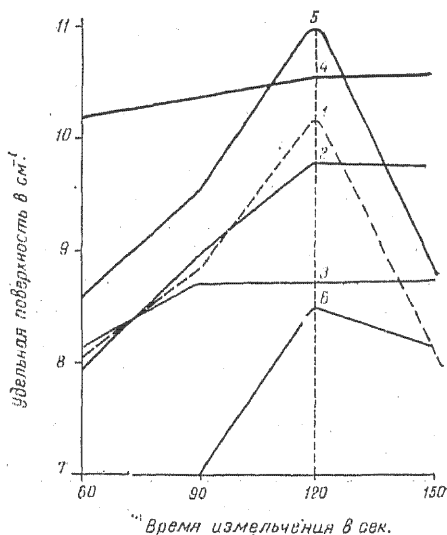


Рис. 117. Изменение удельной поверхности порошков в зависимости от времени измельчения.

1 — ацетилсалициловая кислота; 2 — глюкоза; 3 — аскорбиновая кислота; 4 — аналгин; 5 — ацетилсалициловая кислота с фенацетином; 6 — аскорбиновая кислота с глюкозой.

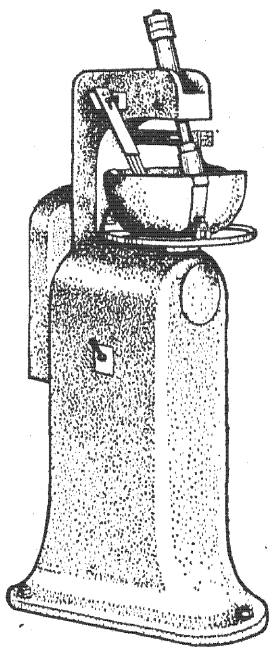


Рис. 118. Ступка на механическом приводе.

расклинивающий эффект и адсорбируясь на мельчайших частицах, препятствуют агрегации, стабилизируют порошковую массу. Для лекарственных веществ типа камфоры, фенилсалицилата, пентоксила берут 10 капель спирта на 1 г вещества или 15 капель эфира. Для лекарственных веществ типа натрия тетрабората, борной кислоты, стрептоцида количество жидкой фазы можно уменьшить вдвое. Эти вещества могут быть измельчены и без поверхностно-активных веществ, но в этом случае процесс заметно замедляется и становится более трудоемким.

Измельчая вещества в ступке, держат ее левой рукой, плотно прижимая к поверхности стола. Для облегчения пользования ступкой предложены разные приспособления для ее закрепления на столе.

При внутриаптечных заготовках порошков по часто встречающимся прописям следует использовать ступки на механическом приводе. Одна из таких машин-ступок изображена на рис. 118. Эта машина предназначена для крупных фарфоровых ступок диаметром 300—400 мм. Ступка укрепляется на вращающейся столешнице. Пест (фарфоровый или деревянный) вращается совершенно свободно, причем в зависимости от растираемой массы его можно утяжелить насаживаемыми на него гирями. Лопаточка целлулоидным вкладышем плотно прилегает к стенке ступки и непрерывно подводит смесь от краев ступки к ее середине. Машина приводится в движение электромотором мощностью

$$\frac{1}{3} - \frac{1}{2} \text{ л. с.}$$

Для измельчения твердых лекарственных веществ взамен ступок предложено большое количество различных конструкций малогабаритных аппаратов-мельниц, в которых измельчение осуществляется лопастными мешалками-ножами, вращающимися со скоростью до 24 000 об/мин.

Порошкование небольших количеств частей лекарственных растений удобнее всего производить с помощью малогабаритных (лабораторного типа) дисковых или шаровых мельниц. Из дисковых мельниц удобны мельницы типа «Эксцельсиор» с диском диаметром 90—100 мм. Однако они дают очень мелкие порошки в редких случаях. Обычно после мельницы приходится прибегать еще к помощи ступки. Успешность порошкования лекарственного растительного сырья зависит от сухости измельченного материала. При необходимости перед порошкованием измельчаемые растения необходимо подсушить в сушильном шкафу при температуре, гарантирующей сохранность действующих веществ (40—50 °C).

ПРОСЕИВАНИЕ (CRIBRATIO). При приготовлении лекарств в форме порошков их прямо в ступке доводят до максимально возможной тонкости, что определяется визуально, без помощи сит. К ситовой характеристике дисперсности в условиях аптеки приходится прибегать в случае порошкования лекарственного растительного сырья и некоторых других веществ (например, сахара, лакрицы в кусках и др.). В этом случае руководствуются фармакопейной шкалой сит. В аптечных условиях пользуются стандартным набором сит с ободками диаметром 150—200 мм. При просеивании необходимое сито вставляют в доньшко и сверху закрывают крышкой. Просеивание производят плавными вращательными движениями. С этой целью рекомендуется пользоваться лабораторным трясуном.

СМЕШИВАНИЕ (MIXTIO). Это основная операция при приготовлении сложных порошков. Она проводится одновременно с порошкованием или может быть самостоятельной операцией, если сложный порошок готовится из уже испорошкованных веществ. В зависимости от состояния исходных ингредиентов (однородность частиц по размеру и плотности) процесс смешивания протекает различно. Например, если смешиваются частицы, различающиеся по размеру или плотности, то этот процесс проходит стадию агрегации, частичного расслоения смеси.

В аптечных условиях процессы измельчение и смешивание осуществляются одновременно, что приводит к выравниванию размеров частиц и получению более однородных смесей порошков.

При смешивании пестик должен вращаться с меньшим давлением на дно и стенки ступки, чем при порошковании. В процессе смешивания, а также растирания вещества несколько раз снимают со стенок ступки и головки пестика (с помощью кусочка целлулоидной пленки) так, чтобы порошок находился в центре ступки. Смешивание проводят до тех пор, пока масса приготовляемого порошка не будет однородной при рассмотрении невооруженным глазом.

Процесс смешивания при приготовлении сложных порошков происходит значительно легче и быстрее, чем порошкование. Достаточно однородные смеси получаются даже в том случае, когда количество одного ингредиента превышает количество другого в 20 раз.

Однако превышать соотношение смешиваемых лекарственных веществ 1:20 не следует, поскольку при больших соотношениях иногда получаются недостаточно однородные смеси. Это видно на рис. 119, на котором показаны результаты смешивания бинарных смесей медикаментов при различных соотношениях ингредиентов. На оси абсцисс приведены соотношения ингредиентов, а на оси ординат — максимальное отклонение в процентах для медикамента, количество которого

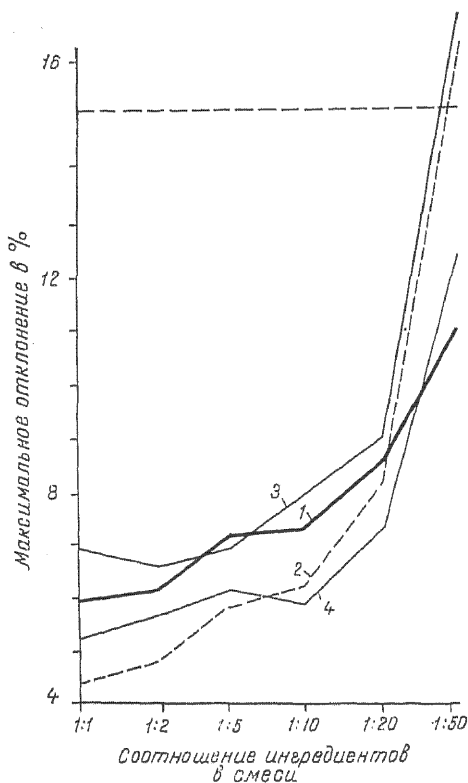
Рис. 119. Результаты смешивания различных бинарных смесей лекарственных веществ при различных соотношениях ингредиентов.

1 — барбитал с амидопирином; 2 — хинина гидрохлорид с бромкамфорой; 3 — камфора с сахаром; 4 — окись магния с порошком корня ревеня.

меньше. Количество этого медикамента всегда меньше 0,1 г, поэтому допускаемое максимальное отклонение равно 15% — это отклонение на графике отмечено пунктиром. Как видно из графика, в некоторых смесях при соотношении 1:50 максимальные отклонения превышают 15%, и следовательно, смеси получаются недостаточно однородными.

ДОЗИРОВАНИЕ (DIVISIO).

Разделение на дозы простых и сложных порошков производится путем развешивания на ручных весах. Масса дозированных порошков не рекомендуется меньше 0,2 и больше 1 г, так как в обоих случаях будут испытываться неудобства при приеме. Обычная масса разделенных порошков 0,3—0,5 г. По ГФХ колебания в массе разделенных порошков не должны превышать $\pm 15\%$ для порошков массой до 0,1 г, $\pm 10\%$ — до 0,3 г, $\pm 5\%$ — до 0,5 г, $\pm 4\%$ — до 1 г и $\pm 3\%$ для порошков более 1 г.



В условиях аптечной работы приходится развешивать на дозы значительные количества часто прописываемых простых и сложных порошков (внутриаптечные заготовки, порошки для лечебных учреждений). Для ускорения серийной расфасовки таких порошков применяют дозатор ТК-3, сконструированный во Всесоюзном научно-исследовательском институте фармации. Этот дозатор, рассчитанный на расфасовку порошков массой от 0,2 до 1 г, состоит из металлического корпуса 1, сбрасывателя 2, дозатора 3 и винта настройки 4 (рис. 120). Вначале устанавливают заданную массу дозы. Для этого бункер дозатора погружают в порошковую массу. Делая упор большим пальцем правой руки, продвигают сбрасыватель в сторону бункера и удаляют излишек порошка, держа прибор над сосудом с порошковой массой. Не снимая пальца, сбрасыватель возвращают в исходное положение, открывая тем самым бункер. Дозу высыпают на весы и проверяют ее массу. При несоответствии массы дозы добиваются заданной массы путем вращения винта настройки. После этого дозатор готов для работы. Каждый раз после работы прибор надо хорошо очищать. При необходимости его следует разобрать, для чего нужно надавить на язычок-упор 5, находящийся в верхнем прямоугольном отверстии на верхней плоскости прибора и, продвигая сбрасыватель вперед, вынуть его из корпуса. Затем, вращая головку винта против часовой стрелки, вынуть дозатор. Сборку дозатора производят в обратном порядке.

Имеются более совершенные, чем дозатор ТК-3 (по точности и скорости дозирования), приборы для дозирования порошков. Одним из

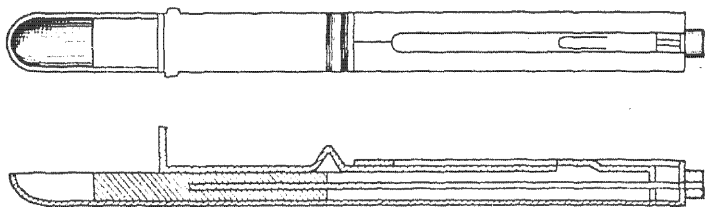


Рис. 120. Прибор ТК-3 для фасовки порошков. Объяснение в тексте.

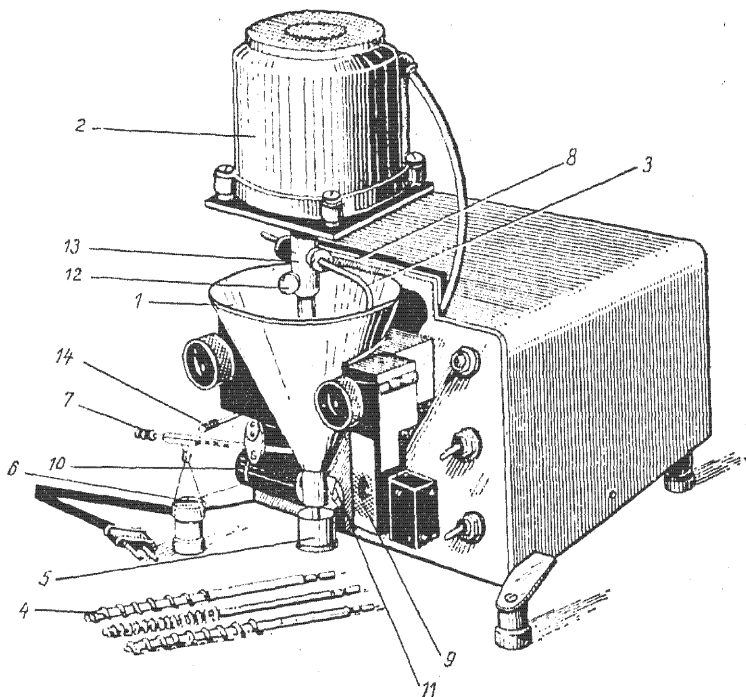


Рис. 121. Дозатор ДП-2 для расфасовки порошков. Объяснение в тексте.

таких приборов является, в частности, электронный дозатор ДП-2, разработанный во ВНИИФ.

Дозатор ДП-2 (рис. 121) состоит из вертикального бункера емкостью 140 см³, над которым размещен электромотор 2, вращающий расположенные внутри бункера мешалку 3 и шнек 4. Под бункером смонтировано коромысло от равноплечих весов ВР-5. На правом плече коромысла, под выходным отверстием бункера, подвешена дозированная чашка 5 с откидным дном, а на левом — чашка для разновесов 6. Для корректировки весов на коромысле имеется регулировочный микровинт 7. Бункер, электромотор и весы смонтированы на шасси 8, под кожухом которого расположены детали фотоэлементной контролирующей системы и электромеханическая система ссыпания порошков.

Фотодатчик 9 и осветитель 10 размещены на передней стенке кожуха шасси, а между ними помещен флажок 11, укрепленный на правом плече коромысла весов. Откидное дно дозировочной чашки имеет рычаг с противовесом, который удерживает дно заполненной чашки

в закрытом положении и возвращает дно в исходное положение после опорожнения чашки. В комплект дозатора входят четыре шнека со спиральками разной геометрической формы и сечения. Шнеки крепятся винтом 12 в муфте 13, укрепленной на валу электромотора. В дозаторе предусмотрена система механических упоров и успокоителей 14, которые обеспечивают точность работы, устраняют раскачивание весов и гасят их колебания. Фотоэлементная схема дозатора собрана на электронной лампе СН1П. Фотодатчиком служит фотосопротивление ФС-К2. Реле типа РНК предназначено для коммутации электросигналов. С помощью реле РПТ-100 с рычажной системой, соединенной с якорем реле, открывается дно дозирочной чашки в момент ссыпания отвешенной дозы порошка в бумажную капсулу.

Дозатор сначала настраивают на требуемую дозу, для чего берут соответствующий шнек (№ 1 или 2 — дозы до 0,5 г, № 3 — или 4 для дозы свыше 0,5 г), обеспечивающий среднюю производительность 10—12 порошков в минуту. Под дозирочную чашку кладут стопку капсул с отогнутыми (для удобства работы) с одной стороны кромками. При включении дозатора и переключения тумблера в положение «смешивание» шнек и мешалка вращаются по часовой стрелке и порошок из бункера в дозирочную чашку не поступает. После прогрева электронной лампы (30—40 с) тумблер переключают в положение «дозирование». При этом шнек и мешалка меняют направление вращения и порошок поступает в дозирочную чашку. По мере ее заполнения коромысло весов приходит в равновесное положение и флажок открывает луч осветителя, направленный на фотодатчик. В этот момент мешалка и шнек мгновенно останавливаются, дно чашки открывается и отвешенная доза высыпается в капсулу. Пока капсула заворачивается, цикл дозирования повторяется. Авторами дозатора подсчитано, что на ДП-2 скорость дозирования по сравнению с ручным отвешиванием увеличивается в 5 раз.

Неразделенные порошки прописываются в разных количествах (обычно в пределах 50 г). Дозируют их сами больные в соответствии с указаниями врача (чайными ложками и т. п.).

УПАКОВКА. Недозированные порошки отпускают в бумажных мешочках, коробках, а также в стеклянных, пластмассовых и жестяных баночках.

Большинство дозированных порошков отпускается в бумажных капсулах из белой гладкой бумаги. Они могут быть фабричного изготовления или же приготавливаются их темпоре при выполнении рецепта из листов бумаги размером 7,5—10 см. В первом случае отвешенные дозы высыпают в капсулатурки (роговые совочки) и уже с них в готовые, предварительно загнутые с одного конца капсулы. Ссыпание отдельных доз с капсулатурок в капсулы несколько затруднено, в связи с чем для ускорения этой операции были предложены разные приспособления. В небольших аптеках острой нужды в готовых капсулах не ощущается. Заполненные капсулы складывают по три и помещают в бумажный мешочек (*saccullus chartaceus*) или коробочку (*scatula*).

Для веществ гигроскопичных, пахучих или летучих применяют капсулы из вошеной или парафинированной бумаги (*charta cerata*, *charta paraffinata*), а для маслянистых и склонных к адгезии порошков — из пергаментной бумаги (*charta pergamentata*). В тех случаях, когда необходимо скрыть неприятный вкус лекарства (например, хинина), предохранить больного от загрязнения сильно красящими лекарственными средствами (метиленовый синий, уголь и др.) или защищать лекарственные вещества от воздействия желудочного сока, дозированные порошки следует отпускать в крахмальных, желатиновых или гелодуратовых капсулах.

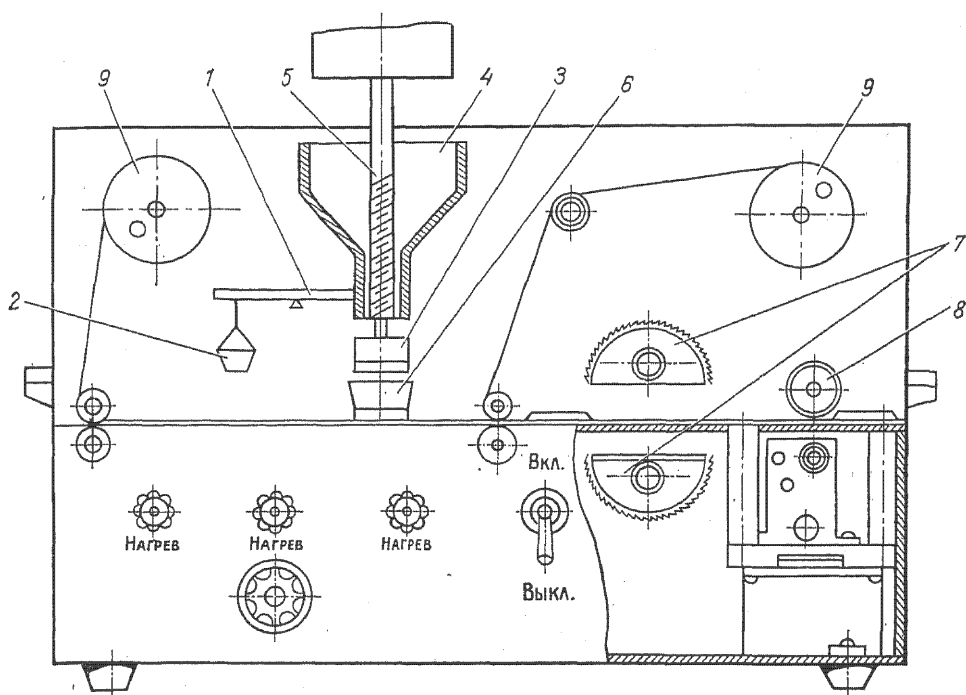


Рис. 122. Аппарат для дозирования и упаковки порошков в термосклеивающую пленку. Объяснение в тексте.

П. П. Печерским и В. Т. Поздняковой (1971) сконструирован аппарат, который автоматически производит одновременно дозирование и упаковку порошков в термосклеивающую пленку (рис. 122).

В основе дозирующего устройства лежит весовая система равноплечной конструкции 1. Величина дозы контролируется индукционным датчиком, который обеспечивает точность дозирования порошков. Упаковка порошка в пленку осуществляется механизмом термосклеивания 7, который состоит из двух сегментов. Сегменты нагреваются от спиралей: степень нагрева контролируется и регулируется тепловым реле.

Аппарат работает следующим образом. На левую чашку весов 2 в соответствии с дозой кладется разновес. При включении аппарата в сеть прежде всего засыпанный в бункер 4 порошок с помощью шнека 5 подается в чашку для порошка 3. При достижении заданной дозы включается индукционный датчик, и подача порошка в чашку прекращается. Одновременно включается механизм автоматического ссыпания порошка на пленку 6. Высыпанный порошок накрывается сверху еще одной пленкой и с помощью пленкопротяжного механизма 8 передвигается по столу машины. В момент подхода порошка до позиции упаковки кулачок ведущего барабана пленкопротяжного механизма 9 включает механизм термосклеивания 7. Пленки склеиваются, и пакеты размером 40×40 мм с дозированными порошками попадают на лоток машины.

Такая упаковка обеспечивает герметичность, влагонепроницаемость и гигиеничность.

Частная технология порошков

Простые порошки (*Pulveres simplices*)

С каждым годом порошки, состоящие из одного ингредиента, занимают все меньшее место в рецептуре аптек. Еще в 1960 г. простые порошки составляли до 40%¹ всехготавливаемых в аптеках порошков, в 1964 г. их количество уменьшилось до 20—25%¹, а в настоящее время они составляют всего 10—15%¹ экстенпоральной рецептуры порошков.

Технология приготовления простых порошков несложна. Неземельченными отпускаются те вещества, которые больным перед употреблением растворяются, если они по своей природе являются достаточно

дисперсными (ликоподий, крахмал, белая глина и др.). Во всех остальных случаях лекарственные вещества измельчаются. При измельчении нужно исходить из оптимальной загрузки, выбирая соответствующий номер ступки.

Большая часть простых порошков отпускается в дозированном виде, поскольку они предназначены для внутреннего употребления.

ДОЗИРОВАННЫЕ ПОРОШКИ (PULVERES DIVISI). Технологию простых дозированных порошков для внутреннего употребления можно проиллюстрировать следующим примером:

1. Rp. Streptocidi 0,5
D. t. d. N. 12
S. По 1 порошку 3 раза в день

Стрептоцид представляет собой кристаллическое вещество, плохо растворимое в воде. Следовательно, препарат должен быть растерт в мельчайший порошок.

2. Rp. Pulv. Secalis cornuti 0,5
D. t. d. N. 12 in charta pergamenta
S. По 1 порошку 3 раза в день

Порошок спорыньи вследствие малой сохранности ее алкалоидов и легкой прогоркаемости находящегося в ней жирного масла приготавливают ех tempore. Опускают в капсулах из пергаментной бумаги, поскольку вошенная или парафированная бумага пропускает жирное масло.

НЕДОЗИРОВАННЫЕ ПОРОШКИ (PULVERES INDIVISI). Если прописаны лекарственные вещества, которые перед употреблением должны быть растворены в воде, то нет необходимости превращать их в порошок. Например, по рецепту

3. Rp. Natrii sulfatis 30,0
D. in charta cerata
S. На один прием в половине стакана воды (слабительное)

отпускают кристаллический натрия сульфат (Natrii sulfas) в натуральном состоянии. Вощеную бумагу используют с целью предупредить выветривание соли. Отвешивание уже выветрившейся соли приведет к передозированию препарата.

Белая глина (рецепт 4) представляет собой высокодисперсный порошок и поэтому не нуждается в дополнительном измельчении:

4. Rp. Boli albae 100,0
D. in sacculo chartaceo
S. По 1—2 столовые ложки натощак, взболтать с водой (при колите, энтерите как обволакивающее)

Недозированные порошки для наружного применения отличаются большим разнообразием. Среди них различают присыпки, порошки для вдувания, нюхательные, порошки для приготовления на дому примочек, полосканий и других растворов и т. д. Масса их в зависимости от назначения колеблется в широких пределах от 5 до 200 г.

Присыпки (Pulveres adpersorii. Adspergines). Присыпки — мельчайшие порошки (пудры), лечебная ценность которых находится в прямой зависимости от дисперсности ингредиентов. Присыпки, нанесенные на кожу, увеличивают поверхность ее испарения, усиливают отдачу тепла, благодаря чему производят охлаждающее, противовоспалительное и высушивающее действие. Присыпки могут защищать кожу от травмирования некоторыми внешними факторами (механическими, атмосферными и др.).

В качестве простых присыпок чаще всего применяют вещества, которые сами по себе являются тончайшими порошками, поэтому, напри-

мер, по рецепту 5 отпускают споры плауна без дополнительного измельчения.

5. Rp. *Lycopodii* 40,0
DS. Присыпка при опрелостях

Порошки для вдувания (*Pulveres insufflatorii*). Эти порошки предназначены для нанесения на слизистые оболочки уха, горла и носа. По рецепту 6 борную кислоту растирают в мельчайший порошок в присутствии 25 капель 95% спирта.

6. Rp. *Acidi borici pulverati* 5,0
DS. Для вдувания в ухо

Порошки для приготовления растворов на дому. В качестве примера можно привести борную кислоту, когда ее отпускают в натуральном виде.

*Сложные порошки (*Pulveres compositi*)*

В состав сложных дозированных порошков для внутреннего употребления входят разнообразные твердые лекарственные средства. Иногда к ним добавляются в малых количествах и жидкие лекарственные препараты, как, например, густые экстракты, настойки и эфирные масла. Физико-химические особенности прописываемых веществ и разнообразие их сочетаний заставляют применять различные приемы приготовления сложных порошков. Приводим правила их приготовления.

1. Приготовление сложных порошков начинают с выбора размера ступки, руководствуясь при этом табл. 9. Общая масса порошка должна быть близка к оптимальной загрузке и не должна превышать максимальной загрузки ступки. При подсчете общей массы порошка количество легких, с малой объемной массой веществ удваивается.

2. Первым в ступке растирают вещество, индифферентное в терапевтическом отношении, а при отсутствии такового — вещество, которое меньше теряется в порах ступки. Важно, чтобы потери лекарственного вещества, которое измельчается первым, не превысили допустимых норм отклонений, поэтому количество его должно быть достаточно большим. Труднопорошковые медикаменты измельчают самыми первыми в присутствии спирта или эфира. Спирта берут 5—10 капель на 1 г вещества, а эфиры — 10—15 капель.

3. Вторыми в ступку помещают все остальные ингредиенты (кроме красящих, жидких и с малой объемной массой). Первое вещество из ступки не отсыпается, если количество второго ингредиента не превышает соотношения 1:20. Если количество ингредиента, добавляемого вторым, составляет меньше $\frac{1}{20}$ первого, то в начале приготовления первый ингредиент помещают в ступку частично, чтобы соотношение 1:20 в дальнейшем не было превышено.

4. Лекарственные препараты, содержащие большое количество кристаллизационной воды, в сложные порошки вводят в высушенном виде (натрия сульфат, магния сульфат и др.) во избежание спекания или, наоборот, отсыревания смесей при хранении.

5. Если в составе сложного порошка прописаны ядовитые или сильнодействующие вещества в количестве 0,05 г или меньше на все порошки, то должны быть использованы их разбавления — тритурации (1:10 или 1:100). Название «тритурации» происходит от латинского слова *trituration* — растирание, поскольку эти смеси готовят путем растирания в ступке. В качестве разбавителя следует пользоваться молочным сахаром, который негигроскопичен и имеет плотность 1,52, близкую таковым солей алкалоидов и других ядовитых препаратов, применяющихся в виде тритураций. Лекарственное вещество и молочный са-

хар измельчают до наимельчайшего порошка и тщательно смешивают. Для уменьшения расслоения тритурации хранят в небольших банках и периодически перемешивают в ступке.

6. Красящие вещества (акрихин, метиленовый синий, рибофлавин, уголь активированный, хлортетрациклина гидрохлорид и др.) добавляются в конце смешения таким образом, чтобы как можно меньше испачкать ступку. Лучше всего для приготовления сложных порошков с красящими веществами иметь отдельное рабочее место, а для каждого вещества — особую ступку. Сложные порошки с окрашенными веществами готовятся по обычным правилам.

7. Жидкие препараты добавляют в конце смешения, но могут быть использованы для измельчения труднопорошкуемых лекарственных веществ. Введение в состав порошков жидких ингредиентов (настоек, жидких экстрактов, эфирных масел) не должно изменять основного свойства порошка — сыпучести. Маслосахара приготавливают ex tempore из расчета 1 капля эфирного масла на 2 г сахара.

8. Легкоподвижные, пылящие вещества с малой объемной массой добавляют в ступку в самую последнюю очередь. Их смешивание с остальными ингредиентами не должно быть продолжительным, иначе это может привести к излишним потерям пылящих лекарственных веществ. Если в отдельных случаях приготовление сложных порошков нужно все же начинать с подобного медикамента (например, по рецепту № 14), то отвешивают все его количество, помещают в ступку небольшую часть, достаточную для заполнения пор ступки, а остальное количество добавляют в последнюю очередь.

9. Измельчение и смешение медикаментов продолжают до тех пор, пока при рассмотрении невооруженным глазом массы приготовленного порошка с расстояния 25 см не перестанут обнаруживаться отдельные частицы. При этом нежелательно превышение оптимального времени измельчения, так как это может привести к агрегации частиц.

Дозированные порошки (Pulveres divisi)

Сложные дозированные порошки выписываются врачами обычно для внутреннего употребления. Руководствуясь приведенными выше правилами, разберем некоторые, по возможности типовые, случаи приготовления сложных порошков.

Порошки с двумя и более ингредиентами, прописанными в десятых и сотых долях грамма.

7. Rp. Pulv. folii Digitalis 0,05
Theobromini 0,3
M. f. pulv. D. t. d. N. 20
S. По 1 порошку 3 раза в день

Порошки готовят в ступке № 5 (масса 7 г). В ступке измельчают вначале теобромин, хотя потери его за счет затирания пор ступки ($18 \times 5 = 90$ мг) больше, чем для порошка листьев наперстянки ($5 \times 5 = 25$ мг). Если начать с наперстянки, то потери ее будут еще больше (2,5% общего количества), чем теобромина (1,5%). Измельчают $2\frac{1}{2}$ мин. Поскольку исходные вещества разного цвета (зеленый и белый), от об однородности смеси можно судить не только по неразличимости отдельных частиц с расстояния 25 см, но и по однородности окраски. Развешивают по 0,35 г в обычные бумажные капсулы.

8. Rp. Phenobarbitali
Papaverini hydrochloridi aa 0,02
Salsolini hydrochloridi 0,03
Themisali 0,3
M. f. pulv. D. t. d. N. 10 in obl.
S. По 1 облатке 2 раза в день

Ступка № 4. Приготовление порошков нужно начинать с темисала, но он относится к легким, пылящим веществам, поэтому поступают следующим образом: отвешивают все количество темисала, небольшую часть его помещают в ступку и затирают им поры. Потери темисала составляют около 0,1 г (37 мг в ступке № 1, умноженные на коэффициент 3 для ступки № 4), поэтому первоначально в ступку нужно поместить около 0,5 г. После этого вносят одновременно фенobarбитал, папаверина гидрохлорид, сальсолина гидрохлорид, измельчают, а затем смешивают с остатком темисала. Размешивают по 0,37 г и отпускают в облатках № 12.

9. Rp. Pentoxyli 0,2
Streptocidi 0,3
Dimedroli 0,03
M. f. pulv. D. t. d. N. 12 in caps. gel.
S. По 1 капсуле 2 раза в день

Ступка № 5. Пентоксил как труднопорошкующее вещество измельчают с 24 каплями спирта, а затем смешивают со стрептоцидом. Для ускорения процесса диспергирования стрептоцид можно добавить к пентоксилу еще до улетучивания спирта, чтобы он тоже измельчался в присутствии жидкой фазы. В последнюю очередь добавляют димедрол без отсыпания предыдущих медикаментов, так как соотношение здесь равно 1:17. Развешивают порошки по 0,53 г и отпускают в желатиновых капсулах № 4.

Порошки с ингредиентами, прописанными в весьма малых количествах.

10. Rp. Reserpini 0,0001
Diabazoli 0,02
Barbitali-natrii 0,3
M. f. pulv.
D. t. d. N. 10
S. По 1 порошку утром и вечером после еды

Ступка № 4. Резерпина на все порошки приходится 0,001 г. Такое количество нельзя отвесить на ручных весах, поэтому применяют тритурацию 1:100. Сначала в ступке растирают барбитал-натрий, а потом смешивают его с дибазолом и тритурацией резерпина, которой берут 0,1 г. Развешивают порошки по 0,33 г (увеличение массы за счет сахара тритурации) и отпускают в воощеных капсулах.

11. Rp. Phenadoni 0,001
Papaverini hydrochloridi 0,02
Sacchari 0,3
M. f. pulv. D. t. d. N. 12
S. По 1 порошку при болях, но не больше трех в день

Ступка № 4. Количество фенадона на все порошки равно 0,012 г. Такое количество нельзя точно отвесить, поэтому применяют тритурацию 1:10, которой берут 0,12 г (ее состав — 0,012 г фенадона и 0,108 г сахара). В ступку помещают 3,49 г сахара — меньше, чем указано в прописи, на количество, входящее в состав тритурации, измельчают и смешивают одновременно с папаверином гидрохлоридом и тритурацией фенадона. Развешивают по 0,32 г и отпускают в обычных бумажных капсулах.

Порошки с красящими («пачкающими») ингредиентами. Во избежание втирания красящих веществ в поры ступки и пестика (после чего ступку будет весьма трудно отмыть, не говоря уже о потерях лекарственных веществ) необходимо вначале растереть в ступке другие, бесцветные, входящие в большем количестве вещества.

Например, по прописи 12 сначала в ступке № 4 растирают хинина гидрохлорид, а затем при смешивании осторожно частями вводят метиленовый синий. Развешивают в капсулы № 4.

12. Rp. Methyleni coerulei 0,1
Chinini hydrochloridi 0,3
M. f. pulv.
D. t. d. N. 10 in caps. gel.
S. По 1 капсуле 3 раза в день

Порошки с легкими («пылящими») ингредиентами

13. Rp. Sarracini hydrotartratis 0,001
Magnesii oxydi 0,3
Bismuthi subnitratu 0,2
M. f. pulv. D. t. d. N. 12 in caps. gel.
S. По 1 капсуле перед едой

Ступка № 4. Измельчение начинают с висмута нитрата основного, поскольку магния окись, хотя она меньше теряется в порах ступки, относится к легким, пылящим веществам. К висмута нитрату основному добавляют саррацина гидротартрат, затем смешивают с магния окисью. Развешивают порошки по 0,51 г и отпускают в желатиновых капсулах № 5.

Порошки с камфорой

14. Rp. Camphorae 0,1
Tincturae Valerianae aethereae gtl. I
Sacchari 0,3
M. f. pulv. D. t. d. N. 10
S. По 1 порошку 3 раза в день

Ступка № 4. В данном случае нет нужды прибегать к спирту или эфиру. Камфору растирают в присутствии 10 капель эфирно-валериановой настойки, а затем смешивают с сахаром. Развешивают порошки по 0,4 г, так как сухим остатком от настойки (после испарения спирта и эфира) в данном случае можно пренебречь. Отпускают порошки в пергаментной бумаге.

Порошки с сухими и густыми экстрактами

15. Rp. Papaverini hydrochloridi 0,02
Extracti Belladonnae sicci 0,03
Sacchari 0,3
M. f. pulv. D. t. d. N. 12
S. По 1 порошку 2 раза в день перед едой

В ступке № 4 сначала измельчают сахар, а затем, не отсыпая его из ступки, смешивают с папаверина гидрохлоридом и сухим экстрактом красавки. Соотношение 1 : 20 здесь не превышено. Порошки развешивают по 0,35 г и отпускают в воощенных капсулах. Если в аптеке отсутствует сухой экстракт красавки, можно воспользоваться его густым экстрактом, разбавив его 1 : 2 смесью, состоящей из 1 части спирта, 6 частей воды и 3 частей глицерина. Этот разжиженный экстракт отмеривают каплями в количестве, равном прописанному в рецепте. Предварительно выверяют, сколько капель этого экстракта содержится в 1 г. При использовании разжиженного экстракта красавки порошки развешивают по 0,38 г.

Порошки с жидкими препаратами. Настойки и жидкие экстракты могут вводиться в сложные порошки при условии, если их количество не будет превышать 2—3 капель на 1 г смеси веществ гидрофобного характера. В тех случаях, когда настойки или жидкие экстракты прописаны в количестве, нарушающем сыпучесть порошка, и действующие

вещества в них нелетучи, прибегают к предварительному уменьшению объема жидкостей путем их сгущения.

16. Rp. Phenylli salicylatis 0,3
Bismuthi subnitratiss 0,2
Papaverini hydrochloridi 0,03
Tincturae Belladonnae gtt. III
M. f. pulv.
D. t. d. N. 12 in caps. glutoid.
S. По 1 капсуле утром и вечером

Ступка № 5. Фенилсалицилат как труднопорошковое вещество измельчают в присутствии 36 капель настойки красавки. Поскольку количество жидкости слишком большое, измельчение ведут в теплой ступке. К измельченному фенилсалицилату примешивают папаверина гидрохлорид, а затем висмута нитрат основной. Количество улетучивающейся жидкой фазы неизвестно, поэтому, взвесив всю массу порошка и разделив ее на 12, находят одну дозу порошка. Отпускают в глютоидных (гелодураторовых) капсулах.

Порошки с маслосахарами

17. Rp. Codeini phosphatis 0,02
Natrii hydrocarbonatis
Terpini hydratis aa 0,1
Elaeosacchari Anisi 0,2
M. f. pulv. D. t. d. N. 20
S. По 1 порошку 3 раза в день

Ступка № 5. В состав порошков входит маслосахар аниса; с него и начинают приготовление лекарства. В ступке измельчают 4 г сахара с 2 каплями анисового эфирного масла, готовый маслосахар смешивают с кодеином фосфатом, а затем с терпингидратом и натрия гидрокарбонатом. Развешивают порошки по 0,42 г и отпускают в капсулах из пергаментной бумаги.

Дозированные сложные порошки для наружного применения. Такие порошки встречаются редко. Во избежание роковых ошибок необходимо заделывать порошки в капсулы из желтой бумаги (помимо сигнатуры желтого цвета и желтой этикетки с надписью «Для наружного применения»).

Ограничимся следующим примером:

18. Rp. Osarsoli 0,25
Streptocidi
Acidi borici
Glucosi aa 0,3
M. f. pulv. D. t. d. N. 12
S. Для вдувания во влагалище по 1 порошку в сутки (при трихомонадном кольпите)

В ступке № 6 или 5 измельчают борную кислоту с 18 каплями 96% спирта, потом измельчение и смешение продолжают со всеми остальными ингредиентами до состояния тонкого порошка. Развешивают порошки по 1,15 г.

НЕДОЗИРОВАННЫЕ ПОРОШКИ (PULVERES INDIVISI)

Сложные недозированные порошки для внутреннего применения отличаются меньшим разнообразием, чем дозированные, поскольку в их состав не входят ни ядовитые, ни сильнодействующие вещества. Для иллюстрации можно привести следующий пример.

19. Rp. Pulv. radidis Rhei
 Magnesii oxydi aa 5,0
 Natrii hydrocarbonatis
 Sacchari aa 20,0
 M. f. pulv. D. in scatula
 S. По 1 чайной ложке 2 раза в день за полчаса до еды (при катаре желудка)

Для приготовления порошков используют ступку № 7. Измельчение начинают с сахара, потом в ступку добавляют натрия гидрокарбонат и порошок корня ревеня. В последнюю очередь примешивают магния окись как легкий, пылящий порошок. Готовую смесь отпускают в вошеной бумаге в коробке.

Рецептура сложных недозированных порошков для наружного применения значительно разнообразнее, чем для внутреннего употребления. Наибольшим разнообразием отличается рецептура сложных присыпок. В качестве основы в них чаще всего вводят тальк, крахмал, бентонит, белую глину, ликоподий и некоторые другие вещества. Значителен также ассортимент специфических лекарственных веществ, вводимых в эти основы. В зависимости от состава одни присыпки воспринимают воду (крахмал, бентонит), другие воспринимают масла (цинка окись, титана двуокись), третьи — и масла, и воду (белая глина).

20. Rp. Dermatoli 5,0
 Zinci oxydi 10,0
 Talci 15,0
 M. f. pulv.
 DS. Присыпка при язвах

Для приготовления присыпки используют ступку № 6. Сначала в ступке измельчают цинка окись, потом смешивают ее с дерматолом и в последнюю очередь примешивают тальк, который обычно бывает уже достаточно тонким. Судить об однородности порошков помогает окраска дерматолола.

21. Rp. Formalini 10,0
 Acidi salicylici 3,0
 Acidi borici 5,0
 Lanolini 5,0
 Talci 100,0
 M. f. pulv.
 S. Присыпка при гипергидрозе ног

Для приготовления присыпки используют ступку № 7. В ступке совместно измельчают борную и салициловую кислоты со спиртом, затем к ним примешивают тальк. К сыпучим порошкам примешивают ланолин, а затем формалин, которые не нарушают сыпучести порошка.

В последнее время в аптеках все чаще готовят косметические лечебные пудры. Приготавливают их так же, как и обычные присыпки.

Порошки для вдываний (Pulveres insufflatorii). Прописи часто усложняются добавлением сульфаниламидных препаратов, йодоформа и других ингредиентов.

22. Rp. Mentoli 0,2
 Norsulfazoli
 Streptocidi aa 5,0
 M. f. pulv.
 DS. Нюхать при насморке

По рецепту прописан нюхательный порошок (Pulvis sternutatatorii), который готовят в ступке № 5. Сначала растирают в ступке стрептоцид, так как он диспергируется труднее, чем норсульфазол, а поте-

ри их в ступке одинаковы. К стрептоциду примешивают ментол, а затем уже норсульфазол.

Порошки для приготовления полосканий, примочек и других жидкостей для наружного применения. Могут содержать несколько компонентов:

23. Rp. Natrii hydrocarbonatis 10,0
Natrii borici 15,0
Natrii chloridi 5,0
Olei Menthae piperitae gtt. V
M. f. pulv.
D. in charta pergamenta
S. По 1 чайной ложке на стакан воды для полоскания

Для приготовления порошков используют ступку № 6. С целью достижения однородности и равномерного распределения мятного эфирного масла последнее добавляют к ранее приготовленной смеси порошков.

Шипучие порошки (Pulveres effervescentes s. aerophori). Особым типом сложных недозированных порошков для внутреннего применения являются шипучие порошки. Под ними понимают смеси, способные в присутствии воды бурно выделять углекислоту. Выделение ее происходит в результате реакции между органической кристаллической кислотой (винной, лимонной) и гидрокарбонатами или карбонатами натрия.

Углекислота имеет немалое значение как составная часть лекарств. Она ускоряет всасывание веществ, повышает секреторную деятельность, двигательную функцию кишечника, маскирует горький и соленый вкус лекарственных веществ.

Современная номенклатура шипучих порошков ограничена¹. Выпускаются они фармацевтической промышленностью, хотя одна из прописей может готовиться и в аптеке. Это шипучий порошок Боткина, в состав которого входят: натрия сульфат сухой (2 части), винная кислота (6 частей) и натрия гидрокарбонат (8 частей). Главным условием удачного приготовления боткинского порошка является полная сухость ингредиентов: отсутствие не только гигроскопической, но и кристаллизационной воды. После получения в ступке однородной смеси ее тотчас же помещают в сухую стеклянную банку и плотно закрывают.

Случаи несовместимых сочетаний в сложных порошках

Обилие лекарственных средств, назначаемых в виде порошков, и разнообразие их сочетаний являются причинами появления в рецептуре аптек нерациональных прописей сложных порошков с разным характером несовместимостей, обычно физико-химического характера.

Чаще всего наблюдаются случаи назначения в сложных порошках сочетаний, склонных к отсыреванию или образованию эвтектических смесей.

Изучением эвтектик, встречающихся в аптечной практике, а также явлениями отсыревания занимались больше зарубежные исследователи, составившие таблицы отсыревающих и расплавляющихся смесей. Некоторые из этих таблиц известны советским читателям по учебнику С. Ф. Шубина (таблица ван Аркеля), по книге Г. А. Карпенко и Н. М. Туркевич (А. Раддимана). Поскольку эти таблицы не охватили случаи, характерные для рецептуры советских аптек, И. А. Муравьев

¹ Значительно большее применение нашли гранулированные шипучие порошки (с. 388).

N.№	Наименование лекарственного вещества	Амидопирин	Аспирин	Аспетдин	Аспетдин	Бисмил	Бисмил	Бисмил	Бутадин	Гексаметиленetetрамин	Дибазол	Димедрол	Намфол	Кислота аскорбиновая	Кислота ацетилсалициловая	Кислота борная	Кислота никотиновая	Кислота салициловая	Новин и его соли	Ментол	Натрия бромид	Натрия гидрокарбонат	Натрия салицилат	Памидин	Памидин	Резорцин	Рутин	Сахар и глюкоза	Спазмолитин	Темсал	Тимол	Фенацетин	Фенилсалицилат	Фенол	Фитин	Хинина гидрохлорид	Хлоралгидрат	Эуфиллин			
1	Амидопирин	+																																							
2	Аспирин		+																																						
3	Аспетдин			+																																					
4	Аспетдин				+																																				
5	Бисмил					+																																			
6	Бутадин						+																																		
7	Бромид							+																																	
8	Бромид								+																																
9	Бутадин									+																															
10	Гексаметиленetetрамин										+																														
11	Дибазол											+																													
12	Димедрол												+																												
13	Намфол													+																											
14	Кислота аскорбиновая														+																										
15	Кислота ацетилсалициловая															+																									
16	Кислота борная																+																								
17	Кислота никотиновая																	+																							
18	Кислота салициловая																		+																						
19	Новин и его соли																			+																					
20	Ментол																				+																				
21	Натрия бромид																					+																			
22	Натрия гидрокарбонат																						+																		
23	Натрия салицилат																							+																	
24	Памидин																								+																
25	Памидин																									+															
26	Резорцин																										+														
27	Рутин																											+													
28	Сахар и глюкоза																												+												
29	Спазмолитин																													+											
30	Темсал																	</																							

○ Отсыревающие смеси
+ Расплавляющиеся смеси

Рис. 123. Таблица отсыревающих и расплавляющихся смесей порошков.

и В. Д. Козьмин провели исследования, которые позволили составить новую таблицу (рис. 123), а также уточнить представления о том, в какой степени отдельные факторы могут влиять на отсыревание и расплавление смесей лекарственных веществ (табл. 11).

Из приведенных в табл. 11 факторов, вызывающих отсыревание сложных порошков, самым основным является относительная влажность воздуха в помещении. Большинство отсыревающих смесей теряет сыпучесть и увлажняется при относительной влажности 50—60% и выше. При относительной влажности воздуха в помещении 30—40% и менее смеси остаются сыпучими. Наряду с этим встречаются такие сочетания, которые настолько гигроскопичны, что притягивают влагу и отсыревают при любых значениях относительной влажности воздуха. Такой смесью, например, является сочетание гексаметилентетрамина с аскорбиновой кислотой.

24. Rp. Hexameihylentetramini 0,5
Acidi ascorbinici 0,1
M. f. pulv. D. t. d. N. 15
S. По 1 порошку 3 раза в день

Таблица 11

Влияние некоторых факторов на расплавление и отсыревание смесей лекарственных веществ

Фактор	Отсыревающие смеси	Эвтектические смеси
Влажность исходных ингредиентов	<p>Оказывает существенное влияние. Порошки, приготовленные из веществ, имеющих повышенную влажность, отсыревают в несколько раз быстрее, чем приготовленные из сухих веществ</p> <p>Rp.: Hexamethylen-tetramini 0,3 Natrii salicylatis 0,5 Coffeini natrii benzoatis 0,05 M. f. pulv. D. t. d. N. 10 S.</p>	Не влияет
Характер смешения ингредиентов	<p>Оказывает существенное влияние. Чем энергичнее проводится смешение, тем скорее смеси отсыревают</p>	<p>Сильно влияет. Если, например, анестезин с резорцином растереть отдельно, а затем их смешать на бумаге, то смесь плавится только через несколько часов. Если же их растереть совместно в ступке, то плавление наступает сразу</p>
Относительная влажность воздуха в помещении	<p>Оказывает основное влияние. Наибольшее количество смесей отсыревает при относительной влажности выше 60%</p> <p>Rp.: Acidi acetylsalicylici 0,3 Natrii hydrocarbonatis 0,2 M. f. pulv. D. t. d. N. 10 S.</p> <p>Эти порошки, приготовленные в летнее время в сухую погоду (при относительной влажности 30—40%), остаются без изменения в простой бумаге в течение 10 дней. Те же порошки, приготовленные при относительной влажности 70—80%, отсыревают к концу 1-х суток</p>	<p>Не влияет</p> <p>Rp. Natrii salicylatis 0,3 Antipyrini 0,5 M. f. pulv. D. t. d. N. 10 S.</p> <p>Порошки по данному рецепту, помещенные в эксикатор, плавятся одновременно с контрольными, хранящимися на воздухе (на другой день после приготовления)</p>
Температура воздуха и помещений	<p>Влияет, поскольку температура воздуха влияет на относительную влажность воздуха</p>	<p>Сильно влияет. Чем выше температура в помещении, тем скорее и вероятнее плавление</p>
Упаковочный материал	<p>Оказывает существенное влияние, поскольку порошки, помещенные в вошеную бумагу, в меньшей степени подвергаются воздействию влаги</p>	<p>Не оказывает существенного влияния</p> <p>Rp. Antipyrini 0,25 Phenacetini 0,3 M. f. pulv. D. t. d. N. 12 S.</p> <p>Порошки по данной прописи расплавляются независимо от того, будут ли они завернуты в простую или вошеную бумагу.</p>

Эта смесь отсыревает даже в эксикаторе.

Из приведенных в табл. 11 факторов, влияющих на расплавление сложных порошков, сильно влияют поверхность соприкосновения смешиваемых веществ, механическое воздействие и температура воздуха в помещении. Энергичное смешение в ступке, естественно, влечет за собой увеличение поверхности контактирования и механическое воздействие. Очевидно также, что чем выше температура в помещении, тем ближе к ней эвтектическая точка.

25. Rp. Acidi acetylsalicylici
Amidopyrini aa 0,25
M. f. pulv.
D. t. d. N. 12
S. По 1 порошку 3 раза в день

Например, при приготовлении порошков по рецепту № 25 происходит снижение точки плавления смеси до 45° (точка плавления ацетилсалициловой кислоты 133—136 °С, амидопирин 107—109 °С). Однако, поскольку температура воздуха ниже 45 °С, физического эффекта большего, чем комкование (отсыревание), естественно, не наблюдается.

В случае прописывания веществ, образующих эвтектику, рецепты не подлежат выполнению, за исключением тех случаев, когда эвтектика предусматривается или, более того, используется для совершенствования технологической операции.

26. Rp. Thymoli 0,1
Mentholi 1,5
Acidi borici 10,0
Boli albae
Talci aa 15,0
M. f. pulv.
DS. Присыпка

Например, в случае приготовления присыпки по рецепту 26 тимол и ментол в виде эвтектики равномернее распределяются в смеси порошков, чем при введении их в кристаллическом виде. Малое количество эвтектики на сыпучести присыпки не отражается.

В случае прописывания смесей, склонных к отсыреванию, вопрос о возможности их приготовления должен решаться каждый раз в индивидуальном порядке. При этом нужно иметь в виду, что отсыревание часто влечет за собой разной глубины химические изменения в составе лекарства.

Например, при сочетании ацетилсалициловой кислоты с гидрокарбонатом натрия во влажной массе порошков вначале образуется гигроскопический ацетилсалицилат натрия. Последний, гидролизуясь, образует натрия салицилат и уксусную кислоту (порошки в этой стадии пахнут «уксусом»), которая далее превращается в натрия ацетат.

Небезобидно в химическом отношении проходит отсыревание порошка и в прописи 25. Через некоторое время увлажненная и слипшаяся масса начинает издавать запах уксусной кислоты. В присутствии влаги создаются условия для реакции, в результате которой образуется салицилат амидопирин и выделяется уксусная кислота.

Выделяющаяся уксусная кислота ввиду своей гигроскопичности поглощает влагу из воздуха, что ускоряет реакцию. Салицилат амидопирин на свету разлагается, окрашивая смесь в желтый цвет. Рецепт явно не подлежит выполнению.

Гигроскопичность эуфиллина является также причиной нерациональности, поскольку в ряде его сочетаний начинают протекать химические реакции.

27. Rp. Acidi ascorbinici 0,1
Euphyllini 0,1
Sacchari 0,2
M. f. pulv. D. t. d. N. 12
S. По 1 порошку 2 раза в день

Например, порошок, приготовленный по рецепту 27, при хранении скоро желтеет. Объяснение нужно искать в том, что в присутствии влаги воздуха эуфиллин — соединение теофиллина с этилендиамином, имеющим щелочную реакцию, превращается в аскорбинат этилендиамина, который очень нестойк и быстро окисляется.

Адсорбционные явления, понижающие лечебный эффект, отмечены в прописях преимущественно с алкалоидами.

28. Rp. Extra. Belladonnae 0,015
Papaverini hydrochloridi 0,03
Carbonis activati 0,5
M. f. pulv.
D. t. d. N. 6
S. По 1 порошку 3 раза в день

Активированный уголь в приведенном примере (рецепт 28) почти полностью адсорбирует папаверина гидрохлорид и алкалоиды экстракта красавки; одновременно снижается адсорбционная способность угля.

29. Rp. Pepsini 0,1
Carbonis activati 0,5
M. f. pulv.
D. t. d. N. 12
S. По 1 порошку перед едой

Фермент пепсин адсорбируется углем.

В лекарствах с белой глиной приходится сталкиваться не только с физической, но и с хемосорбцией.

30. Rp. Morphini hydrochloridi
Extracti Belladonnae aa 0,01
Boli albae 0,5
M. f. pulv.
D. t. d. N. 12
S. По 1 порошку 2 раза в день

Белая глина адсорбирует как морфин, так и тропановые алкалоиды. Кроме того, последние на поверхности белой глины разрушаются по месту эфирной связи. На примере этого рецепта можно видеть возможность устранения несовместимости, если фармацевт рекомендует врачу заменить белую глину другим наполнителем (сахар, кальция карбонат и т. п.). Белая глина активно адсорбирует также метиленовый синий. Доказано, что примерно две трети метиленового синего адсорбируется белой глиной.

В приведенных ниже прописях 31—33 сочетания оказались нерациональными в фармакологическом отношении.

31. Rp. Barbitali 0,15
Phenobarbitali 0,02
Amidopyrini
Themisali aa 0,2
Acidi ascorbinici 0,15
Coffeini-natrii benzoatis 0,02
Extr. Belladonnae 0,015
M. f. pulv. D. t. d. N. 6
S. По 1 порошку внутрь

Установлено, что снотворное действие барбитуратов уменьшается атропином, содержащимся в экстракте красавки.

Снотворные средства фармакологически несовместимы также с тиамином, никотиномидом и глюкозой.

Сердечные гликозиды фармакологически несовместимы со снотворными, инсулином, аминазином и валерианой.

Мочегонные средства фармакологически несовместимы с сальсолином, снотворными, аминазином, промедолом, новокаином, препаратами левзеи и женьшеня. Все эти средства понижают диурез, если будут прописаны совместно с темисалом, диакарбом и другими мочегонными.

32. Rp. Themisali 0,1
Salsolini hydrochloridi 0,01
M. f. pulv. D. t. d. N. 12
S. По 1 порошку 3 раза в день ребенку 3 лет

Уменьшение диуреза не связано со снижением артериального давления, вызываемого сальсолином, а является результатом уменьшения фильтрации в клубочках и увеличения обратного всасывания мочи в извитых канальцах.

Сульфаниламиды несовместимы с хинином при лечении малярии, так как ослабляют действие его на плазмодиев.

Во избежание преждевременного суждения о фармакологической несовместимости не следует забывать о времени действия лекарства, в состав которого входят антагонисты. Напримр, в рецепте:

33. Rp. Phenylli salicylatis 2,0
Natrii sulfatis 30,0
M. f. pulv.
DS. На один прием

натрия сульфат является антидотом фенилсалицилата (производного фенола), но такое свойство проявляется лишь после превращения фенола в сульфокислоты, для чего необходимо время. А до этого составные части лекарства успевают оказать терапевтическое действие, с целью которого они были назначены: натрия сульфат — послабляющее, а фенилсалицилат — дезинфицирующее, противогнилостное.

ПОРОШКИ В ЗАВОДСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

Порошковально-дробильные цехи (отделения) фармацевтических предприятий, помимо обеспечения нужд своего предприятия (таблеточного цеха, цеха экстракционных препаратов), выпускают большое количество порошков для аптек. В основном это порошки растительного происхождения (порошки листьев, корней, семян и т. д.), необходимые в повседневной рецептуре при приготовлении порошков, пилюль, свечей и т. д. Наряду с этим предприятия изготовляют значительное количество сложных порошков по прописям, регламентируемым ФС, ВФС или МРТУ.

Особенности заводского производства порошков

Производство порошков в заводских условиях состоит из тех же операций, что и при приготовлении их в аптеке. Однако в силу больших количеств и объемов используемых исходных сырьевых материалов и специфических свойств (многих из них), которые особенно рельефно проявляются при переработке больших количеств, заводское производство порошков имеет свои особенности.

Порошкование

При порошковании растительного сырья и других материалов весьма существенным вопросом является правильный выбор машины. Прежде всего необходимо учитывать прочность измельчаемого материала, понимая под ней способность его сопротивляться разрушению под действием внешних сил. Очевидно, для измельчения корневища ревеня по-

требуются одни усилия, а для измельчения сахара — другие, несравненно меньшие. В первом случае для измельчения необходимы бегуны или молотковая мельница, в то время как во втором будет вполне достаточно дезинтегратора или шаровой мельницы.

При порошоквании растительного сырья необходимо учитывать морфолого-анатомические особенности растения и локализацию в нем действующих веществ. Очевидно, для волокнистых корней (например, алтейного) требуется один тип машин, а для неволокнистых (корневище и корни валерианы) — другой.

Существенное значение при приготовлении порошков растительного происхождения имеет влажность измельчаемых материалов. Необходимо учитывать, что растительное сырье, имеющее товарную влажность, предусмотренную ГОСТ и фармакопейными статьями, плохо порошоквается. Сырье должно быть обязательно подсушено до остаточной влажности порядка 6—8% (вместо обычных 12—14%). Подсушка проводится в сушилках с учетом морфолого-анатомических особенностей сырья и стабильности содержащихся в нем действующих веществ.

Наконец, выбор машины зависит от требуемой степени мелкости. При определении ее исходят из указания ГФХ.

Порошоквание лекарственных веществ, образующих ядовитую или сильно раздражающую пыль (мышьяковистый ангидрид, шпанская мушка, рвотный корень и т. д.). В этом случае применяют машины, наименее пылящие, чаще всего шаровые мельницы. Порошоквание ведут в отдельных помещениях. Машины закрывают кожухами, корпусами, чехлами. Необходимо принимать меры личной безопасности (респираторы, спецодежда).

Порошоквание с охлаждением. При порошоквании мыла, смол, каменей, восков, твердых жиров охлаждение необходимо для увеличения хрупкости веществ. Измельчение проводят в дезинтеграторах и молотковых мельницах с подачей холодного воздуха после предварительного охлаждения в холодильнике самих продуктов.

Порошоквание после предварительного обезжиривания. Наличие жирного масла в объектах вследствие его прогоркания ухудшает сохранность порошков (например, спорыньи). Масло удаляют из крупного порошка экстракцией бензином в аппаратах типа Сокслета, после чего производят окончательное порошоквание.

Порошоквание после предварительного размягчения. Применяют для семян чилибухи и клубней салапа, ткани которых нуждаются в предварительном сепарировании (отделении друг от друга). Семена чилибухи подвергают действию пара и горячей воды, после чего их режут на тонкие куски, сушат и уже потом порошоквуют в шаровой мельнице. Клубни салапа мацерируют холодной водой, режут, сушат и потом порошоквуют.

Порошоквание с помощью подсобных веществ. Вещества, трудно поддающиеся непосредственному порошокванию, смешивают с некоторыми веществами, способствующими измельчению. С добавлением твердых веществ (сахар) порошоквуют, например, ваниль (сахар адсорбирует влагу ванили). С добавлением жидких веществ (спирт, эфир) порошоквуют камфору, борную кислоту.

Смешивание. Совместный размол и смешивание

Основным вопросом при приготовлении сложных порошков является равномерность их смешения. Удобный способ — совместное перемалывание на бегунах, в дезинтеграторах, дисмембраторах и шаровых мельницах. Наряду с этим смешение проводят в смесителях. Чаще всего применяют барабанные смесители. В простейшем виде это цилиндрический или многогранный закрытый барабан, приводимый во вращатель-

ное движение. В ленточных смесителях смешивание осуществляется изогнутыми по винтовой линии стальными полосами (лентами), которые передвигают смешиваемые материалы в закрытом корытообразном сосуде с одного конца аппарата в другой. Растительный материал перемешивается в двух противоположных направлениях благодаря тому, что ленты (две) изогнуты по правой и левой винтовым линиям. Кроме того, материал, поднимаемый вращающимися лентами, падает обратно в смешиваемую массу не на то место, откуда он был взят, что существенно способствует гомогенизации. Для смешения порошков пригодны также машины Вернера — Пфлейдера, имеющие две лопасти сигмообразной формы. Вещество, поднимаемое одной лопастью вверх, другой направляется вниз.

Просеивание

Просеивание однокомпонентных порошков осуществляется на ситовых механизмах, описанных на с. 75. ГФХ для большинства растительных порошков регламентирует не только степень измельчения, но и предельное количество частиц, не проходящих сквозь сита с отверстиями установленной величины.

Что касается сложных порошков, то однородность смеси при просеивании может нарушиться из-за расслоения компонентов, поэтому последние просеивают порознь и только потом смешивают.

Дозирование и упаковка

В заводских условиях операции дозирования и упаковки порошков являются совмещенным производственным процессом и осуществляются на одной поточной линии. Фасовочные машины для порошков работают по объемному и весовому способу. Простейшая машина, действие которой основано на объемном способе, использует для дозировки шнек, число оборотов которого регулирует объем высыпаемого порошка. В поршневых дозирующих машинах для порошков клапаны отсутствуют, вращается сам цилиндр с поршнем.

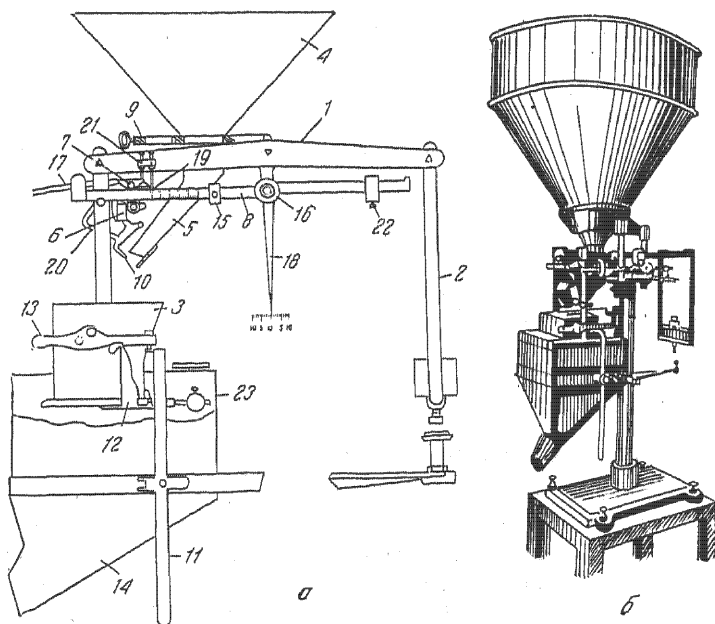


Рис. 124. Автоматические весы для отвешивания сыпучих материалов. Объяснение в тексте.

При объемном способе фасовки большой точности достигнуть нельзя, так как при малейшем сотрясении дозатора масса легко изменяется (вследствие более плотной укладки частиц порошка).

Весовой способ применен в автоматических весах (рис. 124). Основной частью весов является коромысло 1, с одной стороны которого подвешена чашка 2 для гирь, а с другой — дозирочная чашка 3. Перед пуском весов в работу на чашку 2 помещают гири и окончательно устанавливают массу порошка регулятором 8 с передвижными гирями 15 и 22, а также заполняют порошком бункер 4. После этого весы приводят в действие ручкой 17, которая через рычаги 6 и 7 открывает заслонку 10, и порошок через канал 5 начинает заполнять чашу весов 3. Как только нужная масса достигнута, стрелка 18 касается нулевого деления шкалы — винт 21 через рычаги 6 и 7 и заслонку 20 закрывает заслонку 10. Одновременно с помощью рычагов 12 и 13 откидывается дно чашки 3 и доза порошка высыпается через воронку 14. Под действием противовеса $\frac{2}{3}$ дна чашки 3 закрывается, весы выходят из равновесия, с помощью винта 19 через рычаги снова открывается заслонка 10 и процесс повторяется. Регулятор и коромысло колеблются на призме 16. Скорость истечения порошка из бункера регулируется заслонкой 9. Весы можно временно остановить рычагом 11. Для прекращения работы автоматических весов служит ручка 17.

Частная технология и номенклатура порошков

Из сложных порошков промышленностью выпускаются:

Сложный лакричный порошок (*Pulvis Glycyrrhizae compositus*). Состав (частей) по ГФХ: солодковый корень и листья сенны — по 20, плоды фенхеля и сера — по 10, сахар — 40. Порошки указанных веществ смешивают в смесителе, просеивают через сито с отверстиями диаметром 0,2 мм и вторично смешивают.

Карловарская соль искусственная (*Sal. carolinum factitium*). Приготавливают смешением 44 частей натрия сульфата высушенного, 36 частей натрия гидрокарбоната, 18 частей натрия хлорида и 2 частей калия сульфата.

Щелочно-солевое полоскание (*Gargarisma alcalina*). Состоит из 5 частей натрия хлорида, 10 частей натрия гидрокарбоната и 15 частей натрия тетрабората.

Присыпка аминказола (*Aspersio Amycazoli*) 2 и 5%. Пропись впервые включена в ГФХ. Наполнитель — тальк (98 и 95%): Противогрибковое средство; список Б.

Гальманин (*Galmaninum*). В состав этой дезинфицирующей и подсушивающей присыпки входят: кислоты салициловой 2 части, цинка окиси 10 частей, крахмала и талька по 44 части.

Детская присыпка (*Aspersio puerilis*). Состав: цинка окиси 1 часть, крахмала 1 часть, талька 8 частей.

ГЛАВА 30

ТАБЛЕТКИ (TABULETTAE)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ХАРАКТЕРИСТИКА ТАБЛЕТОК КАК ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Таблетки — твердая дозированная лекарственная форма, представляющая собой спрессованные одно или несколько лекарственных веществ. Самым существенным моментом в технологии таблеток является прессование. Отсюда происходит другое название, предложенное вначале для этой лекарственной формы, — *Medicamenta compressa*.

Первые сведения о возможности прессования порошков относятся к

середине XIX столетия. В нашей стране впервые начал выпускать таблетки в 1895 г. Завод врачебных заготовлений в Петербурге, ныне Ленинградское производственное объединение «Октябрь». Первым исследованием, посвященным таблеткам, была диссертация проф. Л. Ф. Ильина (1900).

В настоящее время таблетки нашли широкое применение как лекарственная форма многих препаратов. Из общего количества отпускаемых из аптек готовых лекарств заводского производства до 40% приходится на долю таблеток. Все большее распространение получает приготовление таблеток взамен различных по составу сочетаний порошков, микстур, растворов, пилюль.

Кроме того, таблетки распространились как форма отпуска питательных средств (бульонные, суповые таблетки), кондитерских изделий (шоколад), химических веществ (реактивы, краски) и др.

Таблетки имеют вид плоских и двояковыпуклых круглых, овальных дисков или иной формы пластинок. Наиболее удобны для изготовления, упаковки и применения таблетки в виде дисков, так как они легко и плотно упаковываются. Штампы и матрицы для их изготовления проще и дешевле. Иногда таблетки могут иметь цилиндрическую форму. Диаметр таблеток колеблется от 3 до 25 мм. Таблетки с большим поперечником считаются брикетами. Высота таблеток должна быть в пределах 30—40% их диаметра.

Одна таблетка обычно предназначена на один прием. Таблетки диаметром более 9 мм имеют риску (насечку), которая наносится на нее при прессовании штампом. По насечкам таблетки легко разламываются и могут делиться с достаточной точностью на 2 приема.

В зависимости от назначения лекарственных препаратов различают следующие группы таблеток.

Oriblettae — таблетки, применяемые перорально. Вещества всасываются слизистой оболочкой желудка или кишечника. Таблетки принимают внутрь, запивая водой. Иногда их предварительно растворяют в воде. Пероральные таблетки являются основной группой таблеток.

Resoriblettae — таблетки, применяемые сублингвально. Вещества всасываются слизистой оболочкой рта.

Implantablettae — таблетки, применяемые для имплантации. Рассчитаны на замедленное всасывание лекарственных веществ с целью пролонгирования лечебного эффекта.

Injectablettae — таблетки, приготовленные в асептических условиях, используемые для получения инъекционных растворов лекарственных веществ.

Solublettae — таблетки, используемые для приготовления из прессованных веществ растворов разного фармацевтического назначения (полосканий, спринцеваний и др.).

Таблетки для наружного применения, содержащие ядовитые вещества, обязательно окрашиваются раствором метиленового синего, а содержащие ртуты дихлорид — раствором эозина.

Таблетки, как и другие лекарственные формы, имеют положительные и отрицательные стороны. К положительным качествам таблеток и их производства относятся:

- 1) полная механизация процесса изготовления, обеспечивающая высокую производительность, чистоту и гигиеничность таблеток;
- 2) точность дозирования вводимых в таблетки лекарственных веществ;
- 3) портативность таблеток, обеспечивающая удобство отпуска, хранение и транспортировку лекарств;
- 4) сохранность (относительно длительная) лекарственных веществ в спрессованном состоянии. Для недостаточно устойчивых веществ возможно нанесение защитных оболочек;
- 5) маскировка неприятных органолептических свойств (вкус, запах, красящая способность). Достигается наложением оболочек из сахара, какао, шоколада и др.;

6) возможность сочетания лекарственных веществ, несовместимых по их физико-химическим свойствам в других лекарственных формах;

7) локализация действия лекарственного вещества; достигается путем нанесения оболочек специального состава, растворимых преимущественно в кислой (желудок) или в щелочной (кишечник) среде;

8) пролонгирование действия лекарственных веществ;

9) регулирование последовательного всасывания нескольких лекарственных веществ из таблетки в определенные промежутки времени — создание многослойных таблеток;

10) предупреждение ошибок при отпуске и приеме лекарств, достигаемое выпрессовыванием на таблетке надписей.

Наряду с этим таблетки не свободны и от некоторых (однако вполне устранимых) недостатков:

1) при хранении таблетки могут терять распадаемость и цементироваться или, наоборот, разрушаться;

2) с таблетками в организм вводятся вещества, не имеющие терапевтической ценности, а иногда вызывающие некоторые побочные явления (например, тальк раздражает слизистую оболочку), но имеется возможность ограничить их количество;

3) отдельные лекарственные препараты (например, натрия или калия бромид) образуют в зоне растворения высококонцентрированные растворы, которые могут вызывать сильное раздражение слизистых оболочек. Недостаток этого устраним: такие таблетки перед приемом размельчают и растворяют в определенном количестве воды;

4) не все больные, особенно дети, могут свободно проглатывать таблетки.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ТАБЛЕТИРОВАНИЯ

Принцип таблетирования порошков

К таблеткам предъявляется три основных требования:

1) **точность дозирования**, под которой понимается правильность веса как самой таблетки, так и входящих в ее состав лекарственных веществ;

2) **механическая прочность** — таблетки не должны крошиться и должны обладать достаточной прочностью;

3) **распадаемость** — способность распадаться или растворяться в сроки, установленные для определенных типов таблеток.

Очевидно, что масса, подвергаемая таблетированию, должна обладать совокупностью свойств, обеспечивающих выполнение этих трех требований. Само таблетирование осуществляется с помощью специальных прессов, чаще именуемых таблеточными машинами.

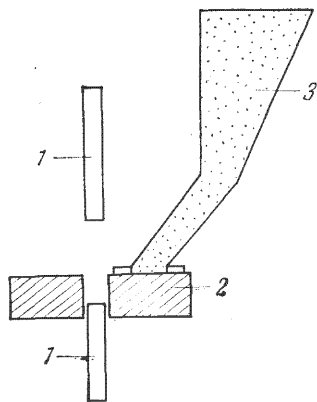
Основными частями таблеточной машины любой системы являются спрессовывающие поршни-пуансоны и матрица с отверстиями-гнездами. Нижний пуансон входит в отверстие матрицы, оставляя определенное пространство, в которое насыпается таблетлируемая масса. После этого верхний пуансон опускается и спрессовывает массу. Затем верхний пуансон поднимается, а вслед за ним поднимается и нижний, выталкивая готовую таблетку. Прежде таблетлируемый материал насыпали в матрицу вручную, причем каждую дозу предварительно отвешивали. Развитие техники позволило усовершенствовать процесс наполнения матрицы и автоматизировать его. Прибавилась третья основная деталь — загрузочная воронка, совершающая чередующееся с верхним пуансоном поступательно-возвратное движение и заполняющая матричное гнездо (рис. 125). Далее выяснилось, что воронка может быть неподвижной, а движение, наоборот, может совершать матрица, гнезда которой через

Рис. 125. Основные части таблеточной машины.

1 — пуансоны; 2 — матрица; 3 — воронка.

определенные отрезки времени будут подаваться под воронку для загрузки.

Таким образом, возникло два прямо противоположных типа таблеточных машин: 1) с покоящейся матрицей и подвижной загрузочной воронкой; 2) с подвижной матрицей и покоящейся загрузочной воронкой. Первый тип машин получил название эксцентриковых, или кривошипных (по типу механизма, приводящего в движение пуансоны), или ударных (по характеру прессующего усилия). Машины второго типа называются роторными, револьверными или карусельными (по характеру движения матрицы с системой пуансонов). Эксцентриковые таблеточные машины как более простые появились раньше.



Физико-химические свойства порошкообразных лекарственных препаратов

Форма и размер частиц. Порошкообразные лекарственные препараты являются грубодисперсными системами и состоят из частиц различных форм и размеров. Большинство их является кристаллическими системами; аморфное состояние встречается редко. Отдельные частицы кристаллических порошков представляют собой кристаллы или конгломераты кристаллов. У большинства препаратов частицы анизодиаметрические (несимметричные, разноосные). Они могут быть удлиненной формы, когда длина значительно превышает поперечные размеры (палочки, иголки и т. п.), или пластинчатыми, когда длина и ширина значительно больше толщины (пластинки, чешуйки, таблички, листочки и т. п.). Меньшая часть порошковидных препаратов имеет частицы изодиаметрические (симметричные, равноосные); это шаровидные образования, глыбки, многогранники и т. п.

Форма и размер частиц порошков зависят: у кристаллических веществ (химико-фармацевтические препараты) — от структуры кристаллической решетки и условий роста частиц в процессе кристаллизации, у измельченных растительных материалов — от анатомоморфологических особенностей измельчаемых органов растений и типа измельчающей машины.

Размеры частиц могут варьировать в широких пределах: например, кристаллы норсульфазола по длине от 39 до 5 мкм и по ширине от 46 до 3 мкм, кристаллы амидопирина по длине от 196 до 31 мкм и по ширине от 143 до 25 мкм.

Плотность порошка. Численно равна массе, заключенной в единице объема, т. е. представляет собой отношение массы к объему в килограммах на кубический метр. Знание плотности (массовой) порошкообразных лекарственных веществ крайне важно, поскольку от нее зависят объемные (технологические) характеристики этих препаратов.

Удельная поверхность порошков. Выражается в суммарной поверхности всех частиц (в квадратных метрах), отнесенной к единице массы (в килограммах). Определяется методом воздухопроницаемости на приборе, называемом поверхностномером. Удельная поверхность находится в прямой зависимости от степени дисперсности порошков и может варьировать в широких пределах. Удельная поверхность помогает в процес-

се гранулирования определить расчетным путем количество увлажнителя — связывающего вещества.

Плотность (истинная). Под истинной плотностью порошков понимается отношение массы препарата к его объему при нулевой пористости порошка. По методу В. И. Городничева (1972) поступают так: из порошка (на примере амидопирина) на гидропрессе при удельном давлении 680 МН/м² прессуют таблетки массой в пределах 0,3—0,5 г. При этом достигается практически нулевая их пористость. Далее производят следующие расчеты по формуле:

$$\rho = \frac{g}{v} = \frac{0,3880}{0,3369} = 2,151 \text{ кг/м}^3,$$

где g — масса таблетки (0,3880 г); v — объем таблетки [при $h = 0,53$ см; $r = 0,45$ см; $v = \pi r^2 h = 3,14 (0,45)^2 \cdot 0,53 = 0,3369$].

Внутреннее (контактное) трение. По коэффициенту трения косвенно судят об абразивности таблетлируемых масс (порошки, препараты, гранулированный материал). Чем больше величина коэффициента трения (f), тем более стойким к износу должен быть пресс-инструмент таблеточных машин. Наибольшей абразивностью ($f = 0,2—0,4$) обладают неорганические соли, крупно-кристаллические органические вещества, растительные порошки. Наименьший коэффициент трения ($f < 0,2$) у веществ с низкой температурой плавления, с длинной углеродной цепью, у гранулированных масс со смазывающими веществами.

Смачиваемость. Под смачиваемостью порошкообразных лекарственных препаратов понимается их способность взаимодействовать с различными жидкостями (лиофильность) и прежде всего с водой (гидрофильность). На поверхности твердых частиц лекарственных веществ содержится то или иное количество гидрофильных групп ($—OH$, $—CON$, $—COOH$ и др.) или кислородных атомов, являющихся структурными элементами их кристаллической решетки, поэтому смачиваемость поверхности порошков имеет разную величину в зависимости от интенсивности взаимодействия межмолекулярных сил. Визуально склонность поверхности порошков к смачиванию водой проявляется:

а) полным смачиванием — жидкость безгранично растекается по поверхности порошка; б) частичным смачиванием — вода частично растекается на поверхности; в) полным несмачиванием — капля воды не растекается, сохраняя форму, близкую к сферической. Гидрофобные (не смачиваемые водой) препараты могут прекрасно смачиваться другими жидкостями (например, органическими растворителями).

Лиофильность таблетлируемых порошкообразных препаратов определяется коэффициентом фильности, который представляет собой отношение удельной теплоты смачивания полярной жидкостью (вода) к удельной теплоте смачивания неполярной жидкостью. Известно, что образование на поверхности твердой частицы мономолекулярного слоя смачивающей жидкости всегда сопровождается выделением так называемой теплоты смачивания — величины, вполне измеряемой.

Практическое значение смачиваемости заключается в том, что в таблетку, полученную прессованием хорошо смачиваемых водой веществ, легко проникает вода, что ускоряет распадаемость таблетки.

Гигроскопичность. Если упругость паров в воздухе больше, чем их упругость на поверхности твердых частиц, тогда порошкообразная масса, приготовленная к таблетированию, начнет поглощать пары воды и воздуха и расплываться в поглощенной воде. На этом основаны условия хранения и подготовки к таблетированию таких препаратов.

Кристаллизационная вода. Молекулы кристаллизационной воды определяют механические (прочность, пластичность) и термические (отношение к температуре воздушной среды) свойства кристалла и оказы-

вают существенное влияние на поведение кристалла под давлением. Явление «цементации» также тесно связано с наличием кристаллизационной воды в таблетлируемых препаратах.

Электрические свойства. Факты явления электризации порошкообразных лекарственных препаратов при их обработке и прессовании дают основание сделать вывод, что при рассмотрении природы связи частиц в таблетках наряду с деформационными необходимо принимать во внимание также диэлектрические характеристики. При механическом воздействии будут склонны к поляризации все асимметрические кристаллы, содержащие полярные группы в своей структуре или в адсорбционной водной пленке. Для неполярных веществ образование поверхностных зарядов исключается.

Технологические свойства

порошкообразных лекарственных препаратов

Технологические свойства порошкообразных лекарственных препаратов зависят от физико-химических свойств последних.

Фракционный состав. Лекарственные препараты, как химико-фармацевтические, так и порошки растительного происхождения, имеют различную степень дисперсности. Знание их фракционного состава помогает подбору оптимальных условий таблетирования.

Определение фракционного (гранулометрического) состава проводят путем просеивания 100 г вещества через стандартный набор сит, состоящий из 4 сит с отверстиями диаметром 0,7; 0,3; 0,2 и 0,1 мм. Набор герметично закрыт кожухом. Просеивание проводят на виброустановке с числом колебаний 340—360 в минуту в течение 5 мин. Результаты — средние из 3—5 определений.

Лекарственные препараты различаются между собой не только по размерам кристаллов (например, амидопирин почти целиком состоит из кристаллов размером от 0,2 до 0,3 мм, а у натрия хлорида свыше 70% кристаллов размером более 0,7 мм), но их разнородностью. Обычно порошкообразная масса состоит из 2—3 фракций, но может быть и из 4 размерностей. Как абсолютный размер частиц, так и фракционный состав порошкообразной массы для одного и того же препарата непостоянен и варьирует даже в пределах одного и того же химико-фармацевтического производства. В связи с этим необходимо проверить каждую серию препарата.

Пористость порошкообразной массы. В свободно насыпанной массе порошкообразных лекарственных препаратов частицы соприкасаются между собой только отдельными участками своей поверхности. Участки соприкосновения, называемые контактными, занимают малую долю их суммарной поверхности. Пустоты (поры) в порошке могут занимать 50—80% объема. Пористость порошкообразной массы зависит от размера частиц и их формы. Чем меньше плотность укладки, тем больше пористость массы и тем больше ее объем, требующий большего объема матрицы.

Насыпная масса (по старой терминологии — насыпной вес) — масса единицы объема свободно насыпанного порошкообразного препарата в килограммах на кубический метр. Она зависит от плотности порошка, пористости и влажности порошка.

Определение насыпной массы порошка проводят методом свободного его насыпания с условным уплотнением. Для этого в мерный цилиндр малыми порциями при легком постукивании по стенке цилиндра насыпают исследуемый порошок до постоянного объема до тех пор, пока визуально уменьшение объема не определяется. Затем порошок взвешивают. Частное от деления массы на объем является насыпной массой. Например, масса амидопирина в объеме 50 см³ оказалась равной

29 г. Следовательно, насыпная масса 29 г: 50 см³ = 0,58 г/см³ (или 580 кг/м³). Определение насыпной массы можно проводить также путем насыпания порошка непосредственно в матрицу, объем которой известен.

Поскольку в таблеточных машинах дозирование происходит по объему, очень важно знать насыпную массу таблетлируемых препаратов. Зная насыпную массу и плотность порошкообразного препарата, можно рассчитать его пористость (Π) в процентах по формуле:

$$\Pi = \frac{1 - K_{\Pi}}{d} \cdot 100.$$

где K_{Π} — насыпная масса в (кг/м³); d — плотность (в кг/м³).

Относительная плотность. По показателям насыпной массы и плотности рассчитывается также относительная плотность (τ) в процентах:

$$\tau = \frac{K_{\Pi}}{d} \cdot 100.$$

Относительная плотность характеризует долю пространства, занимаемого материалом порошка. Она выражается в процентах и представляет собой отношение фактической плотности порошка (насыпная масса) к плотности компактного материала (истинная плотность). Порошки с анизодиаметрическими частицами укладывают более рыхло ($\tau = 12-40\%$), чем порошки с изодиаметрическими частицами ($\tau > 40\%$). При рыхлой укладке увеличивается пористость системы. Пористость является величиной, обратной относительной плотности, и связана с ней простой арифметической зависимостью: $\Pi = 100 - \tau$.

Коэффициент уплотнения (сжатия). Насыпная масса, пористость, относительная плотность — объемные характеристики порошковидного препарата, свидетельствующие о его способности к сжатию. Такой характеристикой является коэффициент уплотнения (сжатия), которым называется отношение высоты порошка в матрице (H_1) к высоте таблетки (H_2).

$$K_{\text{сж}} = \frac{H_1}{H_2}.$$

Определение проводят в матрице, высота и диаметр которой известны. Поскольку таблетка в поперечном направлении ограничена стенками матрицы, при прессовании будет изменяться высота. Величина давления должна быть определенной. Например, при давлении 120 МН/м² $K_{\text{сж}}$ может быть: у амидопирин — 2, у глюкозы — 3, у сальсолидина гидрохлорида — 4, у рутина — 5,2. Это означает, что при расчетной высоте таблетки, предположим 4 мм, глубина матрицы должна быть в 2; 3; 4; 5,2 (соответственно) раза больше.

На способность порошковидных препаратов к сжатию оказывают влияние форма частиц, способность последних к перемещению и деформации под влиянием давления. Коэффициент уплотнения является существенным технологическим фактором; в частности, чем он больше, тем больше времени тратится на прессование. При этом расходуется больше усилий и на выталкивание таблетки из глубины матричного канала.

Текучесть (сыпучесть, подвижность) таблетлируемых масс. Должная подвижность порошкообразных препаратов — основное условие равномерного заполнения матричного отверстия. Разные препараты обладают разной текучестью (сыпучестью). Степень сыпучести порошков зависит от: 1) дисперсности порошка; 2) формы его частиц; 3) электрических явлений вследствие электризации частиц порошка трением (возникающим между контактными поверхностями при скольжении), что вызывает прилипание частиц к стенкам воронки и друг к другу; 4) влажности препарата.

Поскольку только немногие натуральные вещества обладают должной текучестью, определение этого технологического параметра проводят обычно с гранулятами этих веществ.

Навеску гранулята 100 г засыпают в сухую чистую стеклянную воронку с углом конуса 60° , с носиком, срезанным под прямым углом на расстоянии 3 мм от конца конуса воронки. Воронку устанавливают на штативе с электровибратором (100 колебаний в секунду), снизу подставляют цилиндр, открывают выходное отверстие воронки, одновременно пускают в ход секундомер и отмечают время, за которое вытечет весь порошок. Проводят 10 определений. Среднюю величину, выраженную в граммах в секунду, считают текучестью данного гранулята. Очевидно, что чем выше величина, тем лучшей сыпучестью обладает данное вещество.

Можно пользоваться коэффициентом текучести, который рассчитывают по формуле:

$$K = \frac{t \cdot r^{2,58}}{m},$$

где t — среднее время вытекания порошка (с); r — радиус отверстия воронки (мм); 2,8 — постоянная величина; m — навеска порошка (г).

Прессуемость порошков. Прессуемость порошков — это способность его частиц к когезии под давлением, к образованию прочных структурированных систем. От степени проявлений этой способности зависит прочность таблетки после снятия давления. Прессуемость может быть выражена в абсолютных величинах через прочность таблетки в килограммах на квадратный сантиметр или через коэффициент прессуемости.

Коэффициентом прессуемости ($K_{пр}$) называется отношение массы таблетки (P) к ее высоте (H).

$$K_{пр} = \frac{P}{H}.$$

Этот коэффициент определяют в матрице диаметром 9 мм для навесок 0,3 г и 11 мм — для 0,5 г на гидравлическом прессе 120 МН/м² (1200 кг/см²). Перед заполнением матрицы веществом пуансоны и внутреннюю стенку матрицы протирают ватным тампоном, увлажненным раствором стеариновой кислоты в ацетоне, и высушивают.

В случае выражения прессуемости через прочность таблетки последнюю определяют на приборе ХНИХФИ или другом равнозначном приборе в килограммах нагрузки. По значению коэффициента прессуемости можно прогнозировать диаметр матрицы с целью обеспечения соотношения между диаметром и высотой таблетки.

Сила выталкивания таблеток из матрицы. Для выталкивания запрессованной таблетки из матрицы требуется затратить силу, чтобы преодолеть трение и сцепление между боковой поверхностью таблетки и стенкой матрицы. С учетом величины силы выталкивания прогнозируют добавки антифрикционных (скользящих или смазывающих) веществ.

Таблетку прессуют при давлении 1200 кг/см² (120 МН/м²); боковая поверхность таблетки 1 см². Выталкивающее усилие (нижним пуансоном) регистрируется на манометре. Количество порошка (P), необходимое для получения таблетки с боковой поверхностью 1 см², рассчитывают по формуле:

$$P = \frac{r \cdot S \cdot d}{2},$$

где r — радиус таблетки (см); S — боковая поверхность таблетки (1 см²); d — плотность вещества.

Современные представления о природе связи в таблетках (механизм таблетирования)

Прессование, или таблетирование, лекарственных веществ представляет собой очень сложный процесс. Теоретические основы этого процесса разработаны еще недостаточно. Над их разработкой трудятся не только ученые-фармацевты, но и специалисты смежных областей промышленности, поскольку таблетирование порошкообразных веществ давно вышло за пределы фармации (в угольной промышленности — брикетирование углей, в химической — таблетирование красок и других продуктов, в пищевой — таблетирование концентратов и т. д.).

Как известно, порошкообразные лекарственные вещества являются грубодисперсными системами и состоят из частиц различных форм и размеров. При таблетировании этот слабый структурный материал в результате оказанного на него давления уплотняется и упрочняется, превращаясь в связнодисперсную систему с определенными физико-механическими свойствами.

Механическая теория таблетирования. Одно время считали, что связь между частицами в таблетке является чисто механической, обусловленной площадью контактирующих поверхностей, а также взаимным переплетением и зацеплением поверхностных выступов и неровностей частиц. В результате приложенного давления частицы сдвигаются, скользят по отношению друг к другу и вступают в более тесный контакт. При этом изодиаметрические частицы скользят легче, чем шероховатые и анизодиаметрические, зато последние создают большое количество зацеплений и поэтому придают таблетке большую прочность.

К механической теории структурообразования таблеток примыкает «теория спекания». Она приложима только к веществам с невысокой точкой плавления, в которых под влиянием давления при сближении частиц происходит не только их зацепление, но и спаивание (под влиянием разогревания таблетлируемой массы) в отдельных точках соприкосновения.

Однако механический контакт сцепления нельзя рассматривать в качестве универсального средства. Оказалось, что на поведение частиц под давлением влияют также физико-химические свойства таблетлируемых лекарственных веществ и те явления, которые возникают на поверхности их частиц при прессовании.

Капиллярно-коллоидная теория. Механическая теория контактного сцепления дополняется предложенными в разное время **капиллярной и коллоидной** теориями. Поскольку они близки в толковании механизма прессования, мы объединили их.

Сущность капиллярно-коллоидной теории состоит в том, что таблетлируемая масса рассматривается как пронизанная многочисленными порами или капиллярами, заполненными водой (остаточная влажность). Количество и величина капилляров зависят от таблетлируемого материала. При прессовании капилляры деформируются и выжатая из них вода тонкой пленкой покрывает поверхность частиц или гранул, кристаллов, способствуя их взаимному скольжению и тесному соприкосновению (поверхностно-активная смазка). Под действием развивающихся при этом межмолекулярных (ван-дер-ваальсовых) сил частицы сцепляются между собой. Действие межмолекулярных сил зависит от толщины слоя жидкости: чем он тоньше, тем интенсивнее сцепление между частицами, при более толстом слое воды ван-дер-ваальсовы силы молекулярного притяжения ослаблены. При снятии давления капилляры массы по закону капиллярного всасывания стремятся поглотить выжатую воду. Однако это невозможно по той причине, что в капиллярных системах с радиусом 10^{-6} (таковые имеют место в таблетках) под влия-

янием высокой всасывающей силы (по П. А. Ребиндеру, до 150 кг/см^2) создается вакуум, приводящий к сжатию капилляров. В итоге вода остается на поверхности частиц адсорбированной в виде тонких пленок, что в свою очередь способствует возрастанию сил сцепления между частицами.

Электростатическая теория таблетирования. Имеет обоснование также трактовка сцепления частиц порошкообразных лекарственных препаратов с точки зрения электростатических сил. Исследования показывают, что в процессе прессования одновременно с ориентацией частиц, трением поверхностей, сжатием в каком-либо направлении происходят их поляризация и возникновение поверхностных зарядов. На границе возникает контактная разность потенциалов, с повышением которой увеличиваются силы сцепления (адгезии). По данным Е. Е. Борзунова, на некоторых таблетках поверхностный заряд достигает 20 В. Таким образом, процесс таблетирования необходимо рассматривать с позиций всех перечисленных представлений. Иначе говоря, характер соединения частиц в таблетке основывается на комплексном взаимодействии молекулярных (ван-дер-ваальсовых), капиллярных и электрических сил между контактирующими поверхностями, а также на их механическом заклинивающем сцеплении под давлением в условиях оптимального влагосодержания.

Такой подход позволяет одновременно установить причины (технологического порядка, а также в конструкции машин), от которых зависят основные свойства таблеток — точность дозирования, механическая прочность и распадаемость таблеток.

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА И НАПОЛНИТЕЛИ

Вспомогательные вещества призваны придать таблетлируемой массе необходимые технологические свойства, обеспечивающие точность дозирования, должную прочность и распадаемость таблеток. По назначению различают связывающие, антифрикционные и разрыхляющие вспомогательные вещества.

Ассортимент официальных вспомогательных веществ определен ГФХ. Допускаются также вспомогательные вещества, предусмотренные производственными регламентами. Общее количество вспомогательных веществ не должно превышать 20% массы входящих в пропись лекарственных веществ. Отдельные исключения от этой нормы указаны в частных фармакопейных статьях.

Наполнителями являются вещества, которые вводятся в таблетки (помимо вспомогательных веществ) в качестве среды (носителя) для лекарственных веществ, входящих в малых количествах.

Связывающие вещества

В числе вспомогательных веществ, допускаемых ГФХ при производстве таблеток, функции связывающих веществ могут выполнять: вода, этиловый спирт, сахар, желатин, крахмал, поливиниловый спирт (ПВС), поливинилпирролидон (ПВП), метилцеллюлоза (МЦ), оксипропилметилцеллюлоза (ОПМЦ), карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ), натрийкарбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ) и некоторые другие вещества.

Воду применяют во всех случаях, когда простое овлажнение обеспечивает нормальное гранулирование порошкообразной массы. Спирт используют для гранулирования порошков гигроскопичных, образующих с водой клейкую, плохо высыхающую массу. Концентрация спирта обычно тем выше, чем более гигроскопичен порошок.

Для порошков, которые образуют с водой и спиртом рассыпчатые, негранулируемые массы, применяют сахар в виде сиропа или растворы указанных выше ВМС. Одно время считали, что связывающий эффект, например, раствора желатина или крахмального клейстера объясняется их вязкостью.

Е. Е. Борзуновым с сотрудниками установлен и решен теоретически вопрос о механизме действия ВМС. Эффективность связывающих веществ объясняется не их вязкостью, а величиной молекулярной массы. Даже концентрированный крахмальный клейстер из-за малой аутогезии, объясняемой малой молекулярной массой и нелинейностью структуры, недостаточно эффективен.

М. С. Махкамов детально изучил в качестве нового связывающего вещества в таблетках водорастворимую ацетилцеллюлозу (ВАЦ). Это вещество получено во Всесоюзном научно-исследовательском институте химии и технологии целлюлозы (ВНИИХТЦ) путем глубокого гидролиза триацетата целлюлозы.

ВАЦ — белый волокнистый продукт, хорошо растворимый в воде с образованием вязкого раствора. Степень полимеризации 250—300, молекулярная масса 40 500—48 600. Пленкам ВАЦ присущи высокие эластические свойства, лучшие по сравнению с желатином и натрий-КМЦ. Вещество индифферентно к организму, обуславливает пролонгирующее действие лекарственных средств. Применение ВАЦ целесообразно при таблетировании препаратов с пластинчатой формой кристаллов и малой уплотняемостью (амидопирин, барбитал, фенацетин, глюкоза, терпингидрат и некоторые другие).

Антифрикционные вещества

Полученные гранулы обычно имеют шероховатую поверхность. Это затрудняет их высыпание из загрузочной воронки. Кроме того, гранулы могут прилипать к матрице и пуансонам вследствие трения, развиваемого в контактных зонах частиц с пресс-формой.

Для уменьшения трения между частицами друг с другом и поверхностями пресс-инструмента применяются антифрикционные вещества, которые делятся на скользящие и смазывающие.

Скользящие вещества. Такими веществами являются порошкообразные продукты: крахмал, тальк, каолин, бентониты, аэросил. Талька, каолина, бентонитов в гранулят добавляют не больше 3%, так как они действуют раздражающе на слизистые оболочки. Помимо того, они как высокодисперсные вещества могут адсорбировать некоторые лекарственные вещества (алкалоиды, гликозиды и др.).

Скользящие вещества, закрепляясь на поверхности частиц (гранул), устраняют их шероховатость и тем самым повышают текучесть порошка. Наибольшей эффективностью скольжения обладают частицы, имеющие сферическую форму. В этом отношении перспективен аэросил, частицы которого имеют почти сферическую форму.

Эффективность антифрикционного действия талька повышается по мере увеличения дисперсности. Об этом можно судить по меньшей силе выталкивания, требующейся в случае применения например, высокодисперсного талька.

Смазывающие вещества. В качестве смазывающих веществ применяются жиры, жирные кислоты и их соли (стеариновая кислота, кальция и магния стеарат), углеводороды (вазелиновое масло) и некоторые ВМС (твин-80, ПЭГ-4000), количество которых не должно превышать 1%. Находит применение также и тальк.

Смазывающие вещества не только снижают трение на контактных участках, но значительно облегчают деформацию частиц вследствие

адсорбционного понижения их прочности (проникновение в микрощели).

Тальк обладает скользящим и одновременно смазывающим действием. Действие талька основано на взаимном скольжении слоев, состоящих из частиц прочной гексагональной формы. Частицы силиката в слоях связаны ван-дер-ваальсовыми силами сцепления, поэтому связь в слоях значительно прочнее, чем между слоями.

При сочетании вазелинового масла с тальком частицы последнего сглаживают неровность металлической поверхности благодаря прилипанию.

Смазывающий эффект оценивается по силе выталкивания таблеток из матрицы:

$$R = \frac{P_n}{P_v},$$

где P_n — сила выталкивания нижнего пуансона (в МН/м²); P_v — сила прессования верхнего пуансона (в МН/м²).

Чем меньше значение R , тем выше смазывающие свойства.

Разрыхляющие вещества

Разрыхляющие вещества вводятся в таблетлируемую массу для улучшения распадаемости таблеток в желудке или кишечнике. По характеру действия различают разрыхляющие вещества: 1) набухающие; 2) улучшающие растворимость; 3) гидрофилизующие; 4) газообразующие.

К набухающим веществам относят пектин, желатин, крахмал, альгинаты, бентониты.

Улучшают растворимость сахар, глюкоза. В качестве гидрофилизующих веществ применяются поверхностно-активные вещества, действие которых основано на улучшении смачиваемости благодаря снижению поверхностного натяжения на границе таблеток и жидкости и проникновении жидкости внутрь таблеток.

Газообразующие вещества (обычно смесь гидрокарбоната с винной или лимонной кислотой) имеют ограниченное применение — для шипучих, а также для вагинальных таблеток.

Наполнители

В случае таблетирования сильнодействующих и ядовитых веществ их приходится (с целью придания таблетке определенной массы) разбавлять, наполнять индифферентными веществами. В качестве наполнителей применяют сахар свекловичный, сахар молочный, натрия хлорид, натрия гидрокарбонат, крахмал и некоторые другие вещества. Введение наполнителей придает массе новые свойства, исходя из которых, определяют режим ее подготовки к таблетированию.

УСЛОВИЯ ДОСТИЖЕНИЯ ТОЧНОСТИ ДОЗИРОВАНИЯ, ПРОЧНОСТИ И РАСПАДАЕМОСТИ ТАБЛЕТОК

Точность дозирования

Дозирование таблетлируемой массы представляет собой сложный процесс. Точность дозирования зависит от многих условий, совокупность которых должна обеспечить безотказное истечение сыпучего материала и заполнения им матричного гнезда.

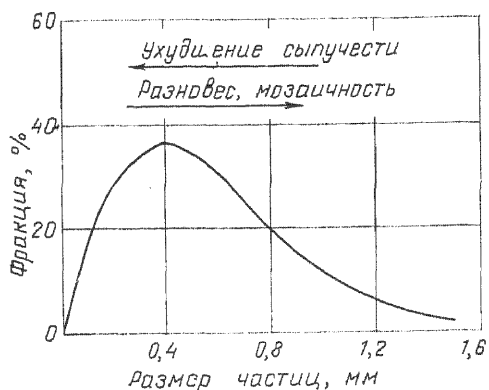


Рис. 126. Гистограмма распределения фракций по размерам в таблетированной массе фтивазида.

Очевидно, дозирование будет точным, если в матричное гнездо в течение всего процесса таблетирования будет поступать всегда строго определенное количество таблетированной массы. Это зависит прежде всего от постоянства объема матричного гнезда, иначе говоря, от положения нижнего пуансона. Поднимая или опуская

нижний пуансон, можно получать таблетки разного веса. Закрепление нижнего пуансона в необходимом положении технически осуществляется по-разному в зависимости от типа и конструкции таблеточной машины.

Кроме того, точность дозирования зависит от быстроты и безотказности заполнения матричного гнезда. Если за короткое время пребывания воронки над матричным отверстием высыпается меньше материала, чем может принять матричное гнездо, таблетки всегда будут меньшей массы. Необходимая скорость заполнения зависит от формы воронки и угла ската, но наряду с этим и от того, обладают ли достаточным скольжением частицы таблетированной массы. Часто силы трения между отдельными частицами в силу шероховатости их поверхности настолько велики, что матричное гнездо заполняется не полностью или совсем не заполняется вследствие задержки порошка в воронке.

В этих случаях к материалу добавляют антифрикционные вещества, уменьшающие трение между частицами благодаря приданию им гладкой поверхности. Обычно плохим скольжением обладают мелкие порошки (прилипают к поверхности воронки). В этом случае приходится искусственно увеличивать размер частичек до оптимальной величины путем зернения материала — гранулирования.

Точность дозирования обуславливается также однородностью таблетированной массы. Если масса состоит из частиц разного размера (разной массы), то при встряхивании загрузочной воронки смесь расслаивается: крупные частицы поднимаются вверх, а мелкие — опускаются вниз. Как известно, насыпная масса одного и того же порошка, состоящего из частиц различной величины, неодинакова. Расслаивание вызывает изменение массы таблеток. В некоторых случаях расслаивание может быть предупреждено установлением в воронке небольшой мешалки, но более радикальной мерой является выравнивание размеров частиц путем гранулирования материала.

Говоря об однородности материала, имеют в виду также однородность его по форме частичек. Очевидно, что частички, имеющие разное пространственное очертание, примерно при одной и той же массе, будут размещаться в матричном гнезде с разной компактностью. Это обстоятельство также вызовет колебание в массе таблеток. Выравнивание формы частичек достигается тем же гранулированием. Практически невозможно добиться однородности гранул. Поэтому на основе производственного опыта, варьируя соотношения фракций гранулята, можно установить оптимальный состав, отвечающий наилучшей сыпучести и высокому качеству таблеток при определенном давлении прессования. На рис. 126 приведена гистограмма распределения фракций

частиц на графике зависимости состав — свойства гранулированного фтивазида. Изменение фракционного состава и соответственно сдвиг пика влево или вправо изменяют условия прессования.

Механическая прочность

Механическая прочность таблеток является также равнодействующей многих факторов. В случае веществ, таблетлируемых непосредственно, механическая прочность таблеток будет зависеть от природных (физико-химических) и технологических свойств таблетлируемых веществ, а также от примененного давления.

Для образования таблеток необходимым условием является взаимосцепляемость частиц. В начале стадии прессования вещество уплотняется. При этом частично разрушаются кристаллы, беспорядочно ориентированные друг к другу. В дальнейшем происходит более тесное сближение частиц с увеличением контакта между ними и проявлением силы сцепления достаточной величины, необходимой для взаимоподдержания частиц. При этом имеют значение форма кристаллов, наличие кристаллизационной воды, химическая структура прессуемых веществ, т. е. расположение отдельных атомов, а также вытекающие из этого физические свойства. При прессовании подавляющего большинства препаратов требуется высокое давление, которое может отрицательно влиять на качество таблеток и способствовать износу таблеточных машин. Необходимости применения высокого давления можно избежать при добавлении веществ, обладающих большим дипольным моментом и обеспечивающих сцепляемость частиц при сравнительно небольших давлениях. В этом отношении вода, обладающая достаточным дипольным моментом, может часто обеспечивать сцепляемость частиц, являясь как бы мостиком между ними.

Связыванию частиц труднорастворимых и нерастворимых лекарственных препаратов ввиду недостаточной смачиваемости контактируемой поверхности вода может даже препятствовать (для нерастворимых препаратов). В таких случаях требуется добавление веществ с более высокой силой сцепления (растворы крахмала, желатина и др.). Очевидно, в одинаковых условиях между степенью смачиваемости препаратов и связывающей эффективностью добавляемых веществ имеется определенная зависимость. Частицы лекарственных препаратов в результате увлажнения связывающими веществами соединяются друг с другом. По мере улетучивания влаги эта связь усиливается, способствуя сближению частиц. В большинстве случаев вещества, применяемые в качестве связывающих, способны к гелеобразованию.

Лекарственные вещества, включаемые в состав таблеток, обладают различной индивидуальной степенью прессуемости. Например, натрия бензоат и натрия кофеин-бензоат обладают свойствами, обеспечивающими высокую степень их прессуемости. Малую степень прессуемости имеет натрия гидрокарбонат. Это в основном и определяет величину давления для получения доброкачественных таблеток.

Увеличение давления прессования повышает механическую прочность таблеток. Однако большая прочность таблетки влияет на ее распадаемость: время распадаемости возрастает, что отрицательно сказывается на качестве таблетки. Для каждой таблеточной массы давление прессования должно быть оптимальным, т. е. при достаточной механической прочности необходимо обеспечить хорошую распадаемость таблетки.

На пластичность материала прямое влияние оказывает его влажность. Более влажные материалы, как правило, более пластичны. Сухие материалы обладают большими упругими деформациями. Зависи-

мость прочности таблеток от влажности гранулята может быть выражена в виде кривой. Как видно на рис. 127, количество влаги в грануляте должно быть строго определенным. Уменьшение или чрезмерное увеличение влажности гранулята влечет за собой понижение прочности таблетки. При содержании влаги в грануляте выше оптимальной наблюдается прилипание таблетлируемой массы к пуансонам, а при содержании ниже оптимальной — отслаивание поверхности таблеток. Для каждого вида материала имеется своя оптимальная степень влажности. Наиболее прочные таблетки кальция глюконата получаются при влажности гранул от 2 до 5%.

Для прочности таблеток весьма существенно, как будет развиваться давление при прессовании. Давление называют жестким, если оно возникает внезапно. Такое давление типично для ударных таблеточных машин. Поверхность таблетки под ударом пуансонов сильно разогревается (механическая энергия переходит в тепловую), вследствие чего вещества сплавляются и образуют сплошной цементированный слой.

Давление называют прогрессивным, если оно нарастает постепенно. Такое давление свойственно ротационным таблеточным машинам.

Давление называют ступенчатым, если применяется несколько жестких последовательных сдавлений: слабое, более сильное и максимальное. Таким образом, ступенчатое давление является сочетанием первых двух и встречается у машин промежуточного типа. Прогрессивное давление во всех случаях дает лучшие результаты, поскольку обеспечивает более длительное воздействие давления на таблетлируемую массу. Чем оно длительнее, тем полнее из массы будет удален воздух, который потом, после снятия давления, расширяясь, не сможет оказать разрушающее влияние на таблетки. При этом значительно ослабляется разогревание таблетки у поверхности, что исключает побочное, вредное его влияние на вещества, входящие в состав таблетки. Жесткое давление совершенно непригодно при объемистых и пылевидных порошках, а также при весьма упругих растительных материалах, поскольку сравнительно громоздкие частицы их не успевают уложиться как можно плотнее друг к другу.

Давление может быть односторонним и двусторонним. В первом случае прессующим является только верхний пуансон, во втором — прессуют одновременно оба пуансона. Одностороннее давление, которое обычно бывает жестким (эксцентрикковые машины), пригодно только для легкопрессующихся масс. Из труднотаблетлируемых масс при одностороннем давлении получают неоднородные расслаивающиеся таблетки.

Таблетка будет прочна, если давление достаточно велико, но не переходит известного предела, после которого начинает сказываться упругость материала. Этот предел давления называется критическим давлением. При увеличении давления выше критического прочность таблетки уменьшается, так как будут разрушаться зерна гранулята. Величина критического давления

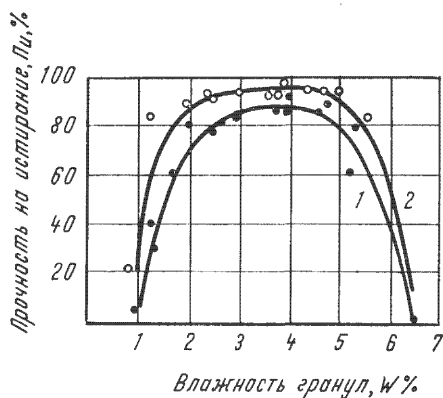


Рис. 127. Влияние влажности гранул на прочность таблеток глюконата кальция при различных давлениях прессования.
1 — $p=40$ МН/м²; 2 — $p=90$ МН/м².

для каждого материала имеет определенное значение; она зависит от насыпной массы материала и его влажности.

В случае, если природные свойства лекарственного вещества не могут обеспечить необходимой прочности таблеток при непосредственном таблетировании, последняя достигается гранулированием. При гранулировании в таблетлируемую массу вводят связывающие вещества, с помощью которых повышается пластичность лекарственного вещества. Сила сцепления одинаковых молекул, определяющая прочность таблетки, — когезия при этом оказывается недостаточной. С введением связывающих веществ проявляется сила взаимодействия разнородных веществ, т. е. свойство адгезии, обуславливающее прилипание частиц друг к другу. Очень важно, чтобы количество связывающих веществ было оптимальным: превышение их приводит к излишней твердости таблеток, которая ухудшает их распадаемость, а при недостатке этих веществ не достигается необходимая пластичность гранулята. На прочность таблеток оказывают влияние скользящие вещества. При неумеренном их добавлении к таблетлируемой массе уменьшается пластичность материала, а следовательно, и прочность таблеток.

Распадаемость таблеток

Распадаемость таблеток зависит от многих причин: 1) от количества связывающих веществ; таблетки должны содержать их столько, сколько необходимо для достижения требуемой прочности; 2) от степени прессования: чрезмерное давление ухудшает распадаемость таблетки; 3) от количества разрыхляющих веществ, способствующих распадаемости таблеток; 4) от свойств веществ, входящих в таблетку, от их способности растворяться в воде, смачиваться ею, набухать; таблетки с легкорастворимыми веществами будут распадаться быстрее, и потребуется меньшее количество разрыхляющих веществ.

Особенно важен подбор связывающих и разрыхляющих веществ для нерастворимых в воде лекарственных веществ. По физической структуре таблетки представляют собой пористое тело; при погружении их в жидкость в силу капиллярных явлений жидкость проникает во все капилляры, пронизывающие толщу таблетки. Если в таблетке будут иметься хорошо растворимые или высокогидрофильные добавки, то они будут способствовать быстрой распадаемости ее. Например, добавляемый к таблетлируемой массе крахмал увеличивает пористость, уменьшает прочность и, будучи капиллярообразующим средством и высокогидрофильным веществом (теплота смачивания 23 кал/г), улучшает водопроницаемость таблеток и тем самым способствует их быстрой распадаемости. По графикам зависимости физико-механических свойств таблеток от содержания крахмала (рис. 128) можно определить необходимое количество крахмала, отвечающее наилучшим условиям пористости, водопроницаемости и прочности таблеток.

Однако крахмал не может служить универсальным разрыхлителем. При прессовании гидрофобных веществ лучше прибегать к добавкам поверхностно-активных (например, твин-80), или других высокогидрофильных веществ (Н-карбоксиметилцеллюлоза, альгиновая кислота и ее соли и др. индивидуально или в сочетании с крахмалом).

Таким образом, для изготовления точно дозированных легко распадающихся и достаточно прочных таблеток необходимо, чтобы: 1) таблетлируемая масса наряду с основными веществами содержала вспомогательные (связывающие, скользящие, разрыхляющие) в оптимальных количествах; 2) гранулят по способности скольжения, равномерности и абсолютной величине зерен обеспечивал максимальную точность дози-

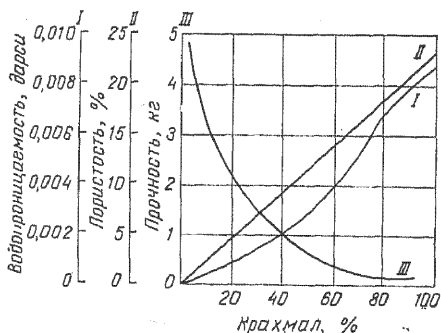


Рис. 128. Физико-механические свойства таблеток бромизовала в зависимости от содержания крахмала.

рования; 3) давление было подобрано так, чтобы скорость распадаения оставалась нормальной при достаточной прочности таблеток.

В зависимости от индивидуальных свойств лекарственных средств необходимость применения вспомогательных веществ может отпасть

или могут потребоваться только некоторые из них. Точно так же гранулирование в ряде случаев может оказаться излишним.

ПОДГОТОВКА МАТЕРИАЛА К ТАБЛЕТИРОВАНИЮ

Подготовка материала к таблетированию протекает по-разному в зависимости от природных свойств прессуемых материалов. Ряд лекарственных веществ, как уже указывалось, может прессоваться непосредственно, без добавления каких-либо вспомогательных веществ. Так таблетировуются, например, некоторые кристаллические вещества, растворимые в воде (натрия хлорид, калия, натрия и аммония бромиды, борная кислота, калия перманганат), растительные порошки и некоторые другие вещества. Для их таблетирования требуется, чтобы они имели определенную влажность и более или менее одинаковый размер крупинок (порядка 0,3—0,6 мм). Необходимая влажность достигается высушиванием в сушильных шкафах. Однородности порошка добиваются путем измельчения материала и последующего выделения необходимых фракций с помощью соответствующих сит.

Однако большая часть лекарственных веществ нуждается в более сложной подготовке — гранулировании, или зернении (лат. *granulum* — зернышко).

Гранулирование

Гранулирование проводится разными способами. Наиболее ранним и долгое время основным промышленным способом был способ «влажного» гранулирования — способ протирания увлажненной массы через перфорированную поверхность (специальное сито). Затем в ряде случаев оказался более целесообразным способ размола предварительно полученных брикетов таблетировуемой массы до крупинок определенного размера. В отличие от первого этот способ стал называться сухим. В последнее десятилетие все шире используется в промышленности так называемое структурное гранулирование, при котором образование гранул из порошков происходит в псевдосжиженном слое. К новым способам гранулирования нужно отнести также оригинальный способ гранулирования — плавлением.

Влажное гранулирование

Влажное гранулирование состоит из следующих операций: 1) измельчения веществ в тонкий порошок и их смешивания; 2) увлажнения порошка раствором связывающих веществ; 3) протирания полученной массы через сито; 4) высушивания и обработки гранулята.

Измельчение и смешивание (в случае сочетания двух и более ингредиентов). Эту операцию проводят в шаровых мельницах. Порошок просеивают через сито № 38 (ГОСТ 4403—67).

Овлажнение. Необходимое количество связывающих веществ устанавливают опытным путем для каждой таблетлируемой массы. Это относится как к концентрации, так и к количеству раствора связывающего вещества. Для того чтобы порошок вообще гранулировался, он должен быть увлажнен до определенной степени. Если взято мало жидкости, то масса будет заклеивать отверстия сита. Если применить слишком разбавленные растворы, в гранулят будет введено много воды и мало связывающих веществ. Наоборот, при использовании концентрированных растворов будет введено недостаточно воды и много связывающего вещества. Практически о достаточности увлажнения судят так: небольшое количество массы (0,5—1 г) сжимают между большим и указательным пальцами. Образовавшаяся «лепешка» не должна прилипать к пальцам (чрезмерное увлажнение) и рассыпаться при падении с высоты 15—20 см (недостаточное увлажнение). Овлажнение порошков проводят в смесителе с сигмообразными лопастями (рис. 129), которые вращаются с различной скоростью: передняя — со скоростью 17—24 об/мин, а задняя — 8—11 об/мин; лопастям можно придавать обратное направление вращения. Для опорожнения смесителя корпус его опрокидывают и массу выталкивают с помощью лопастей.

Протирание (собственно гранулирование). Гранулирование производят путем протирания полученной массы через сито с отверстиями 3—5 мм (сита № 20, 40 и 50 по ГОСТ 214—57). Сита для этой цели применяются пробивные из нержавеющей стали, латуни или бронзы. Употребление тканых проволоочных сит не допускается во избежание попадания в таблеточную массу обрывков проволоки.

Протирание производят с помощью специальных протирочных машин-грануляторов. Устройство одной из них показано на рис. 130. В вертикальный перфорированный цилиндр 1 насыпают гранулируе-

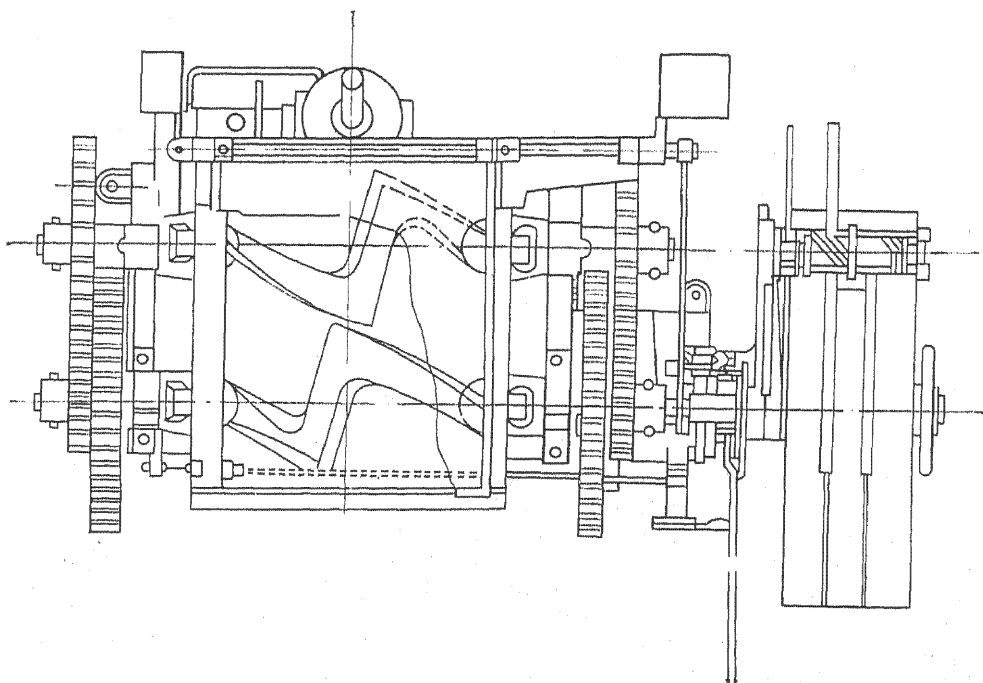


Рис. 129. Смеситель с сигмообразными лопастями. Объяснение в тексте.

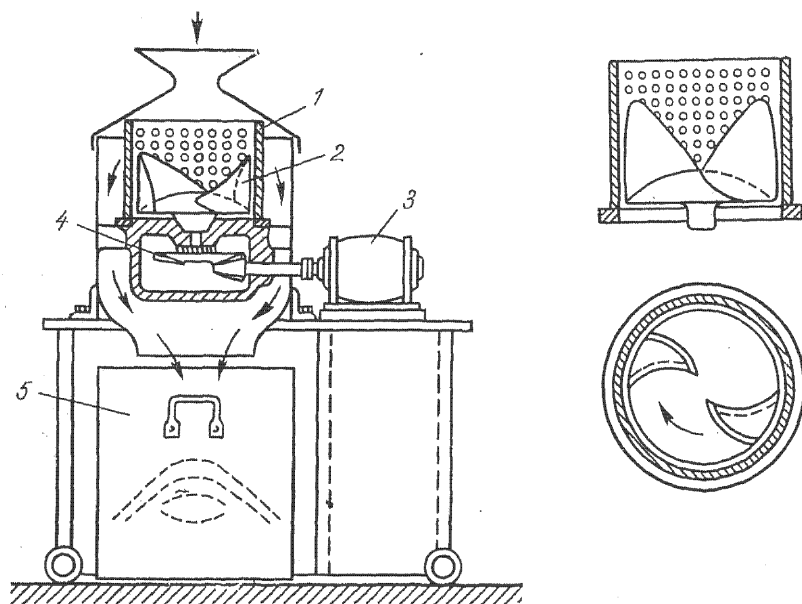


Рис. 130. Гранулятор для влажного гранулирования.

1 — цилиндр с отверстиями; 2 — протирающие лопасти; 3 — электродвигатель; 4 — коническая передача; 5 — приемник для гранул.

мую массу и протирают через отверстия с помощью пружинящих лопастей 2.

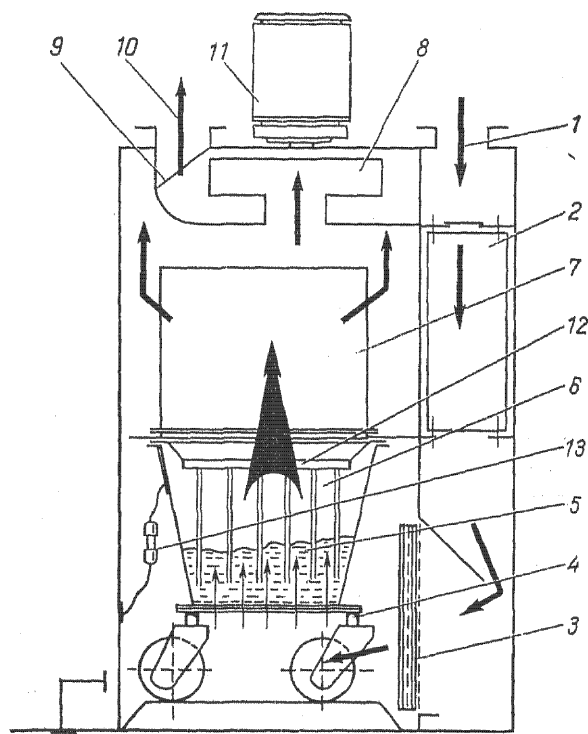
Высушивание и обработка гранул. Полученные гранулы рассыпают тонким слоем на деревянных подносах или в эмалированных кюветах и подсушивают. Гранулы некоторых веществ (фенилсалицилат, терпингидрат и др.) подсушивают на воздухе при комнатной температуре (поскольку фенилсалицилат имеет температуру плавления 42°C , а терпингидрат является летучим веществом), а гранулы большинства веществ — в сушильных шкафах или сушильных помещениях при температуре $30\text{--}40^{\circ}\text{C}$. При сушке гранулята находят применение силикагельный метод, а также сушка при помощи инфракрасных лучей и токов высокой частоты.

В последнее десятилетие в производство таблеток все шире внедряется сушка гранул во взвешенном (кипящем, псевдосжиженном) слое.

Основным преимуществом сушки гранулята в кипящем слое является быстрота процесса. Разница между данной сушилкой и сушилками другого рода (например, полочными) состоит в том, что теплоноситель (воздух) не соприкасается только по поверхности с неподвижным материалом, а продувается через него, приводя гранулят во взвешенное состояние. Поверхность соприкосновения резко возрастает, так как каждая частица высушиваемого продукта, находясь во взвешенном состоянии, обдувается воздухом со всех сторон.

Из известных конструкций таких сушилок на отечественных заводах используется сушилка СП-30 (сушилка порошков с загрузкой 30 кг порошка). Она представляет собой цельносварной металлический шкаф, облицованный металлическими листами и разделенный на два отсека (рис. 131). В первом малом отсеке размещены воздухозаборное устройство 1 и воздухоподогреватель 2. На входе из первого во второй отсек установлен воздушный фильтр 3. Вторым отсеком является сушиль-

Рис. 131. Схема аппарата СП-30 для сушки гранулята в кипящем слое. Объяснение в тексте.



ная камера, которая в вертикальной плоскости разделена на три части. Первая служит для установки в ней тележки 4 с резервуаром из оргстекла 6, наполненным продуктом 5. Резервуар с гранулятом размещается на тележке 4, имеющей подъемное устройство. При подъеме верхний срез резервуара прижимается к уплотнительной горизонтальной перегородке. Вторая (средняя) часть сушилки предназначена для размещения рукавного фильтра 7 со встряхивающим устройством. В третьей (верхней) части сушилки размещается вентилятор 8, насаженный непосредственно на вал электродвигателя 11 и шибер 9 с рукояткой управления, расположенной на лицевой стенке шкафа для регулирования потока воздуха (10), проходящего через сушилку.

На лицевой стенке сушилки имеется герметически закрывающаяся дверь, на тыльной стороне — предохранительные клапаны для сбега давления внутри сушилки в случае взрыва.

В процессе сушки в результате трения частиц возникает электрический заряд, который может дать искру, вызывающую взрыв смеси. Для сбега электростатического заряда с продукта в резервуар вставляется стержневая рамка 12, которая через штепсельный разъем соединена с корпусом сушилки.

Во время сушки предохранительные клапаны вследствие создающегося в сушилке вакуума прижимаются резиновыми уплотнителями к корпусу и открываются при возникновении избыточного давления внутри сушилки.

Сушилка работает следующим образом: поток воздуха 1, всасываемый вентилятором 8 в верхнюю часть каркаса, проникает через воздухонагреватель 2, воздушный фильтр 3 и попадает непосредственно в сушильную камеру, где проходит через резервуар с гранулятом 6 снизу вверх. При этом грануляты приходят во взвешенное состояние. Далее воздух проходит через установленный над резервуаром рукавный фильтр, который исключает возможность уноса мелких частиц высушиваемых гранул. Воздух при прохождении через грануляты насыщается парами влаги и через вентиляционный канал выходит наружу.

Перед сушкой в резервуар с гранулятом вставляют стержневую рамку 12, тележку с резервуаром вкатывают в сушилку. Замыкают штепсельный разъем заземляющего устройства 13. Поворотом рукоятки тележки осуществляют подъем резервуара с гранулятом и одновременное уплотнение резервуара с корпусом сушилки. Закрывают дверь. На регуляторе температур устанавливают температуру сушки (но не выше

70 °С), на реле времени — продолжительность сушки. Включают пакетный выключатель общего включения; при этом загорается сигнальная лампа зеленого цвета. Поворотом рукоятки механизма управления шибером закрывают выхлопное отверстие. Нажимают кнопку «пуск» системы управления вентилятором (на пульте загорается красная лампа). Медленно открывают клапан регулировки воздуха вращением рукоятки механизма управления шибером до тех пор, пока материал в резервуаре не придет во взвешенное состояние. После заданного времени сушки (20—60 мин) вентилятор останавливается автоматически.

После сушки путем многократного поворота ручки встряхивающего устройства встряхивают рукавный фильтр. Открывают дверь сушильной камеры. Опускают резервуар с материалом посредством вращения рукоятки тележки. Тележку вместе с резервуаром выкатывают из сушилки.

После высушивания гранулят не представляет собой равномерной массы и часто содержит комки слипшихся гранул, поэтому повторно поступает в протирачную машину. Затем при необходимости от гранулята отсеивают образовавшуюся пыль.

Сухое гранулирование

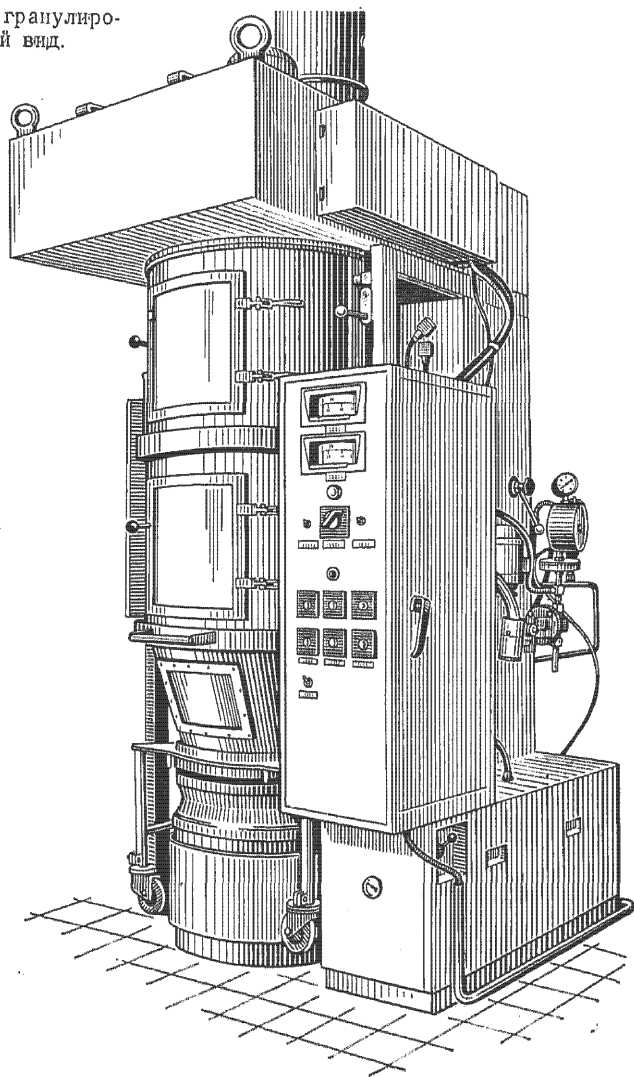
В некоторых случаях, если лекарственное вещество разлагается в присутствии воды или нет необходимости во влажном гранулировании, вещество подвергают сухому гранулированию. С этой целью из порошка прессуют брикеты, которые затем размалывают, получая крупку — порошок определенной степени мелкости. После отсеивания от пыли крупку таблетуют. Иногда применяют промежуточный тип гранулирования, заключающийся в том, что порошок сначала смачивают раствором связывающих веществ, высушивают, а затем полученную комкообразную массу размалывают в крупку.

В настоящее время под сухим гранулированием обычно понимают введение в таблетуемую массу сухих склеивающих веществ (например, микrokристаллическая целлюлоза, полиэтиленоксид), обеспечивающих под давлением сцепление частиц как гидрофильных, так и гидрофобных веществ. С. Носовицкая и Т. А. Коротенко еще в 1957 г. показали пригодность для сухого гранулирования полиэтиленоксида советского производства в сочетании с крахмалом и тальком. В настоящее время количество прописей, в которых рекомендовано использование добавок сухих склеивающих веществ с последующим непосредственным прессованием значительно увеличилось.

Гранулирование в псевдосжиженном слое

Гранулирование в кипящем слое осуществляется в аппарате СГ-30, который является дальнейшим техническим развитием аппарата СП-30 (рис. 132, 133). Аппарат (1 — рама) работает под разрежением, создаваемым крыльчатым вентилятором 2, стоящим на выходе из аппарата. Между продуктовым резервуаром 3 и обечайкой рукавного фильтра 7 вмонтирована обечайка с форсункой 6. Гранулирующая жидкость дозирующим насосом 11 подается на форсунку из бака 13. Для распыления жидкости на форсунку под давлением подается очищенный сжатый воздух. Герметичность резервуара 3, обечайки с форсункой и обечайки с рукавными фильтрами достигается за счет поджатия вверх резервуара 3, осуществляемого пневмоцилиндром 5. Для сброса воздуха из внутренней части аппарата в случае возникновения там избыточного давления на верхней плоскости корпуса имеется специаль-

Рис. 132. Аппарат СГ-30 для гранулирования в кипящем слое. Общий вид.



ный клапан 16. Электростатический заряд, возникающий в результате трения частиц продукта, снимается непосредственно с резервуара.

Резервуар с продуктом установлен на тележке 4. Рукавные фильтры снабжены встряхивающим устройством 8 и механизмом управления заслонкой 9, предназначенными для периодического встряхивания рукавных фильтров как в процессе работы, так и по окончании процесса. В верхней части аппарата расположен шибер 15 с механизмом управления шибером, предназначенным для регулирования расхода воздуха, пропускаемого через аппарат. Поступающий воздух отфильтровывается через воздушный фильтр 10, выполненный из поропласта, проходит через калориферную установку 12. Очищенный воздух проходит через распределительную решетку и через сетку из нержавеющей стали 14, расположенные на дне резервуара 3. Для измерения температуры воздуха после калориферной установки и воздуха, уходящего из аппарата, перед распределительной решеткой продуктового резервуара и непосредственно за рукавными фильтрами установлены термосопротивления.

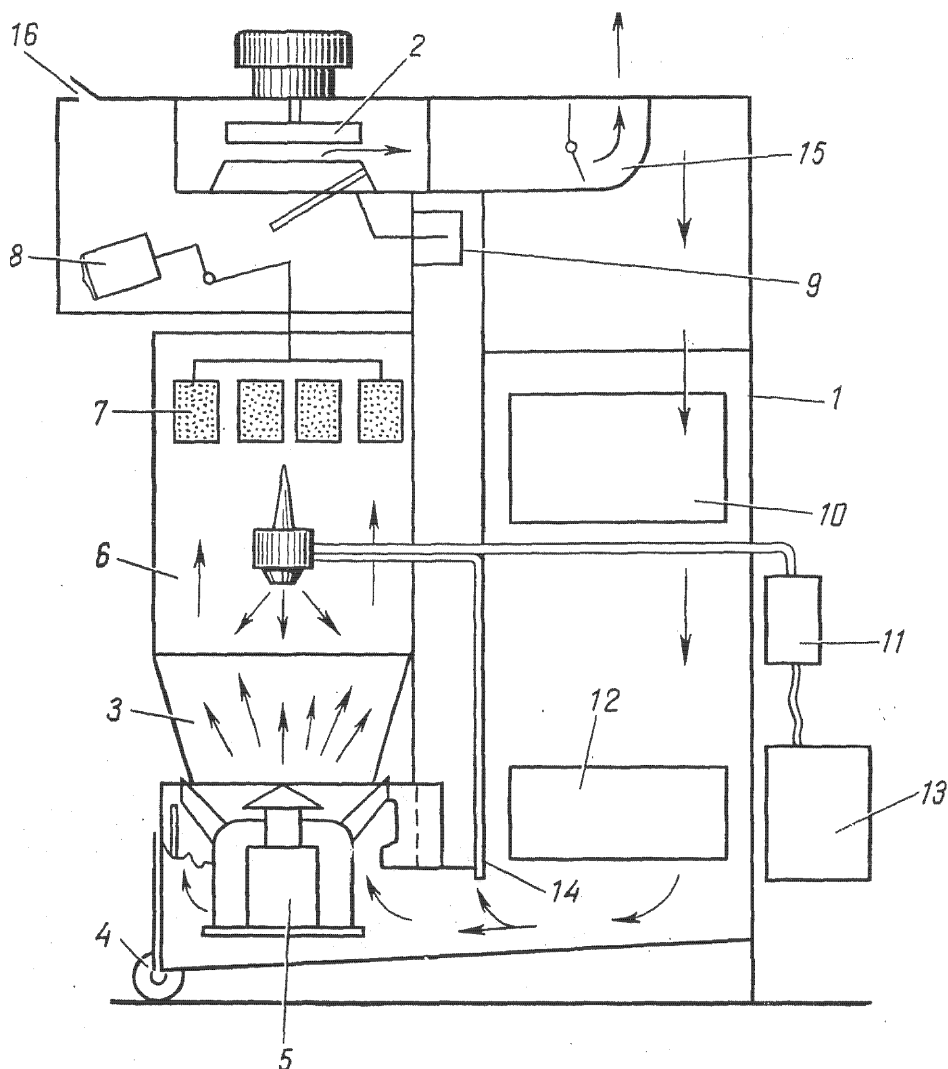


Рис. 133. Схема аппарата СГ-30. Объяснение в тексте.

Аппарат работает следующим образом. В резервуар 3 загружают 30 кг таблетлируемой массы. Затем при помощи пневмоцилиндра подъема 5 резервуар на тележке 4 поднимают вверх до нижнего фланца обечайки с форсункой 6 и фиксируют в этом положении для создания герметичности. При включении вентилятора 12 и регулировки расхода сжижающего воздуха шибером 15 смесь приходит в состояние «кипения». Происходит перемешивание. Через заданные промежутки времени закрывают заслонку 9 и включают механизмы встряхивания рукавных фильтров 8 с целью очистки их от пыли. По истечении времени смещения автоматически включают подачу на форсунку сжатого воздуха и насос 11 для подачи гранулирующей жидкости. Происходит гранулирование массы. Через заданные промежутки времени насос отключается на время встряхивания рукавных фильтров, а затем снова включается. По истечении времени гранулирования автоматически отключается насос подачи гранулирующей жидкости 11 и начинается

процесс сушки. Во время сушки через равные промежутки времени срабатывает механизм встряхивания рукавных фильтров. После сушки автоматически отключаются вентилятор и подача пара в калорифер.

Добавление антифрикционных и разрыхляющих веществ

Жиры и жироподобные вещества вводятся в виде эфирного раствора, которым опрыскивают гранулы при непрерывном их помешивании, после чего эфиру дают испариться. Порошкообразные скользящие вещества находят большое применение, поскольку жировые вещества отражаются на растворимости и химической стойкости таблеток. Они вводятся опудриванием гранулята. После добавления антифрикционных веществ, если это необходимо, в гранулят вводят разрыхляющие вещества для улучшения распадаемости таблеток в желудке и кишечнике.

Связывающие, скользящие и разрыхляющие вещества в совокупности называются вспомогательными веществами. По ГФХ общее количество вспомогательных веществ в таблетках не должно превышать 20%.

ТАБЛЕТОЧНЫЕ МАШИНЫ И ТАБЛЕТИРОВАНИЕ

Для таблетирования фармацевтических препаратов, как уже указывалось, используются кривошипные (КТМ) и роторные таблеточные (РТМ) машины. Длительное время на отечественных заводах применялись таблеточные машины зарубежных фирм «Килиан» (ФРГ), «Стокс» (США), «Манести» (Англия) и др. В настоящее время Ждановским заводом технологического оборудования (Министерства медицинской промышленности СССР) освоено серийное производство обоих типов таблеточных машин отечественной конструкции.

Пресс-инструмент таблеточных машин

Под пресс-инструментом таблеточных машин понимается комплект, состоящий из двух пуансонов и матрицы.

Матрица. Матрица представляет собой стальной диск, в котором просверлено цилиндрическое отверстие диаметром от 3 до 25 мм. Сечение отверстия равно диаметру таблетки. Матрицы большей частью делаются круглыми и вставляются в соответствующее отверстие столешницы—рабочей поверхности. С целью увеличения производительности матрицы могут быть двух- и трехгнездными.

Пуансоны — это стержни из хромированной стали. Диаметр их чуть меньше диаметра матричного канала, чтобы они могли в нем перемещаться. Прессующие поверхности пуансонов делаются плоскими или вогнутыми (разного радиуса кривизны), гладкими или с поперечными бороздками (насечками) или с выгравированной надписью. Пуансоны различаются по способу их соединения с толкателем (ползуном): они могут быть цельные или сборные (рис. 134). В цельном варианте пуансон выполняется заодно с толкателем. Способы крепления пуансонов к толкателю в разъемном пресс-инструменте в машинах разных фирм неодинаковы.

Цельный пуансон более прост в изготовлении, но в эксплуатации более дорог, так как долговечность пуансона значительно меньше, чем толкателя, а при износе или поломке пуансонов выбрасывается и толкатель. Насколько существен вопрос о пресс-инструменте, можно судить хотя бы по тому, что стоимость полного комплекта пресс-инструмента для современной многопозиционной РТМ составляет до 20% стоимости всей машины. В отечественных РТМ для изготовления пресс-инстру-

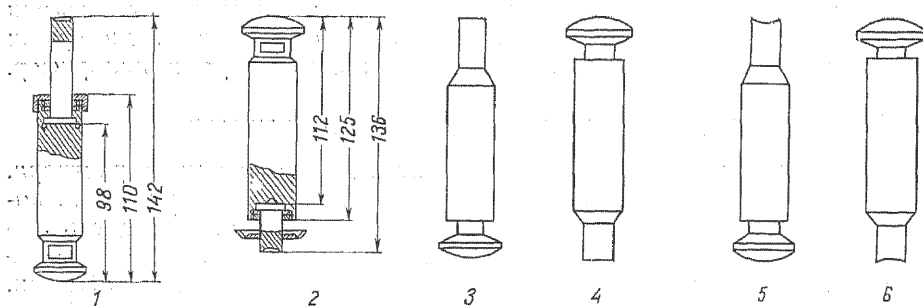
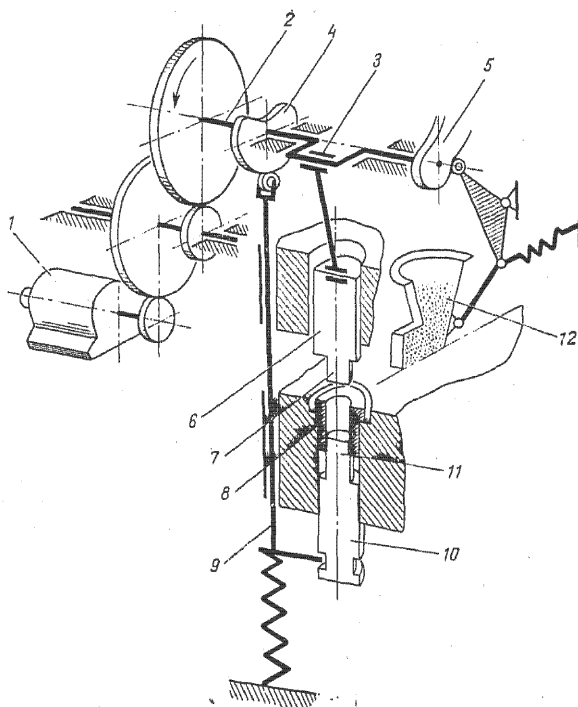
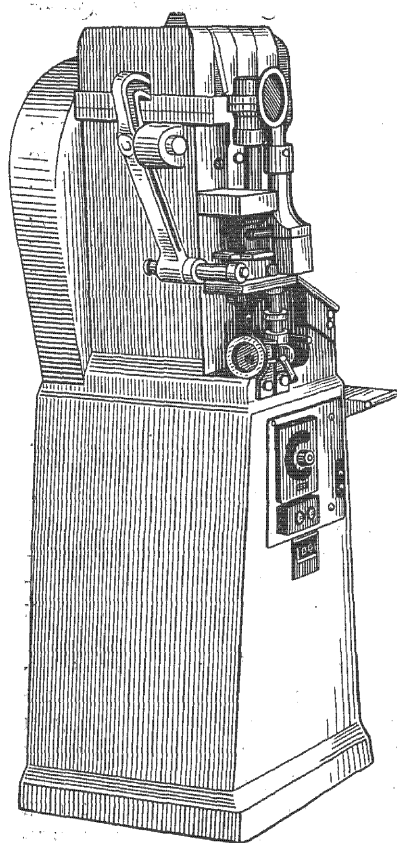


Рис. 134. Пуансоны к РТМ.

Сборные (РТМ-41): 1 — нижний пуансон; 2 — верхний пуансон. Цельные («Драйкота»): 3 и 4 — с плоской поверхностью пуансона; 5—6 — со сферической поверхностью.



▲ Рис. 136. Кинематическая схема ТП-1М. Объяснение в тексте.

◀ Рис. 135. Кривошипная таблеточная машина.

мента используется сталь Х12М, которая содержит молибден, придающий стали большую износостойкость.

Кривошипные таблеточные машины

КТМ являются однопозиционными машинами, в которых при выполнении основных операций объект обработки (таблетки) транспортного движения не совершают. Каждую операцию технологического цикла выполняет отдельный исполнительный механизм: механизмы за-

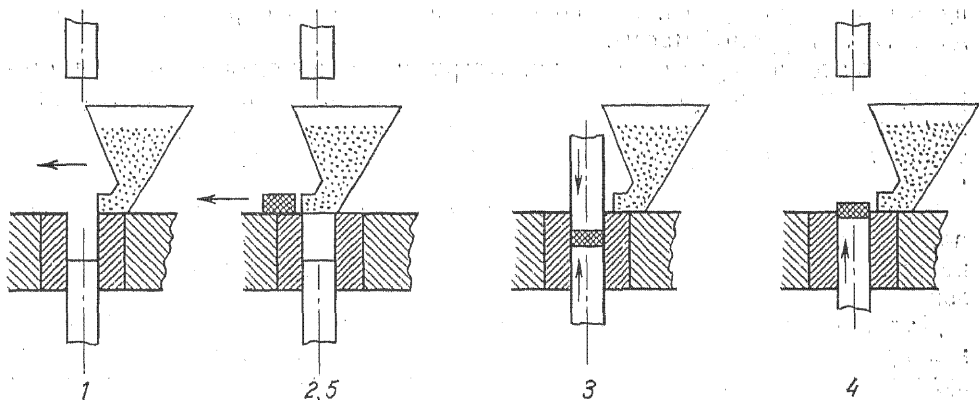


Рис. 137. Схема процесса таблетирования на КТМ.

1 — исходное положение перед таблетированием; 2 — загрузка операции матрицы; 3 — операция прессования; 4 — операция выталкивания таблетки; 5 — операция сбрасывания таблетки (совмещается с загрузкой матрицы).

грузки (дозирования), прессования, выталкивания. Для КТМ также характерно, что все таблетки производятся на одном комплекте пресс-инструмента.

Основной моделью КТМ отечественного производства является машина ТП-1М. Общий вид ее представлен на рис. 135, а кинематическая схема — на рис. 136.

От электродвигателя 1 через систему зубчатых колес приводится во вращение коленчатый распределительный вал 2. От последнего получают движение кривошипно-ползунный механизм 3 (механизм прессования), кулачки 4 механизма выталкивания и кулачки 5 механизма питания (загрузочная воронка). С ползуном 6 кривошипного механизма соединен верхний пуансон 7. При движении вниз пуансон входит в матрицу 8, установленную в столешнице машины. Для изменения глубины захода верхнего прессующего пуансона в матрицу длина шатуна делается регулируемой.

Кулачок механизма выталкивания с помощью штанги 9 поднимает ползун 10 с укрепленным в нем нижним пуансоном 11 и выталкивает таблетку из матрицы. Профиль кулачка обеспечивает подъем таблетки со скоростью меньшей, чем скорость подъема верхнего прессующего пуансона. В верхнем положении нижний пуансон выходит точно на уровень среза матрицы, чем обеспечивается полная выпрессовка (выталкивание) таблетки. Кулачок 5 механизма дозирования через рычажную систему перемещает загрузочную воронку 12 по поверхности столешницы в зону матричного отверстия. Профиль кулачка в положении питания над матрицей обеспечивает некоторое его встряхивание.

КТМ имеют маховик, функцией которого является не только поддержание средней скорости вращения распределительного вала с заданной неравномерностью, но и аккумулялирование энергии на участках цикла, где технологические сопротивления не преодолеваются, с отдачей ее при выполнении самой тяжелой операции — прессовании.

Процесс таблетирования на КТМ складывается из следующих трех операций (рис. 137).

Операция загрузки (дозирования). В процессе работы КТМ она же является операцией сброса отпрессованной таблетки. После того как загрузочная воронка, столкнув таблетку становится в положение над матрицей, происходят опускание нижнего пуансона и наполнение канала матрицы таблетлируемой массой. Ход вниз нижнего

пуансона регулируется. Его конечным положением определяется объем дозы таблетлируемой массы.

Операция прессования. Загрузочная воронка отходит в сторону, открывая отверстие заполненной матрицы. Верхний пуансон, находившийся до этого в крайнем верхнем положении, опускается и с силой входит в матричное отверстие, уплотняя массу до получения прочной таблетки.

Операция выталкивания (выпрессовки). Верхний пуансон поднимается вверх, а нижний следует за ним и останавливается точно на уровне среза матрицы. Загрузочная воронка движется к матричной зоне.

Далее загрузочная воронка, подойдя к матричной зоне, своей передней кромкой сдвигает вытолкнутую таблетку на край столешницы, откуда та попадает в лоток, а сама своим устьем накрывает матрицу для новой загрузки, после чего цикл начинает повторяться и т. д.

КТМ отечественной конструкции (ТП-1М) имеют производительность при одногнездном пресс-инструменте до 4800 шт. в час. Размер таблеток 12 мм, глубина заполнения матрицы 15 мм, усиление прессования 1,7 т/с. Машина рассчитана на одностороннее прессование. Однако имеются конструкции КТМ, позволяющие осуществлять двустороннее прессование. Последнее достигается обычно путем применения так называемой плавающей матрицы. В этом случае столешница, в которой закреплена матрица, установлена на пружинах. Нижний пуансон при прессовании остается неподвижным. Перемещается только верхний пуансон, и в ту же сторону смещаются столешница с матрицей.

Роторные таблеточные машины

РТМ являются многопозиционными машинами, в которых основные и вспомогательные операции технологического цикла выполняются при непрерывном транспортном перемещении таблеток. В связи с этим в РТМ применяется до нескольких десятков комплектов пресс-инструмента, с помощью которых одновременно, но на разных фазах осуществляется процесс таблетирования.

Принцип работы РТМ показан на рис. 138 (схема отечественной 12-пуансонной машины РТМ-12). Проследим за движением одной из матриц (находящейся под воронкой).

1. Нижний пуансон 3 опустился в точно обусловленное положение. Верхний пуансон 2 в это время — уже в самое верхнее положение, поскольку матричное отверстие 7 подошло под воронку 1 (операция загрузки).

2. Как только матрица (с заполненным гнездом) прошла воронку вместе с вращением столешницы 4, начинается постепенное опускание верхнего пуансона. Достигнув противоположной стороны, он сразу же попадает под прессующий валик 5. Одновременно на нижний пуансон оказывает давление валик 6 (операция прессования).

3. После прохода между валиками верхний пуансон начинает подниматься. Нижний пуансон также несколько приподнимается и выталкивает таблетку из матрицы. С помощью ножа (скребка) таблетка сбрасывается со столешницы — операция выталкивания (выпрессовки) таблетки.

Такое движение последовательно совершают все пресс-инструменты (матрица и пара пуансонов). Для того чтобы обеспечить пуансонам должное движение, к их рукояткам (которые здесь называются ползунами), приделаны ролики, с помощью которых они ползут (катятся) по верхним и нижним копирам (направляющим). Схема движения представлена на рис. 139. Во время операции загрузки ролик верхне-

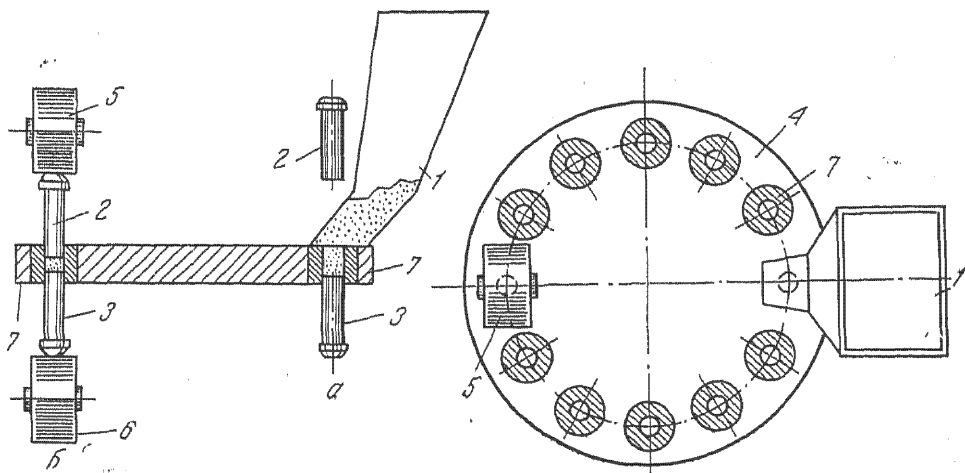


Рис. 138. Схема процесса таблетирования на РТМ-12. Объяснение в тексте.

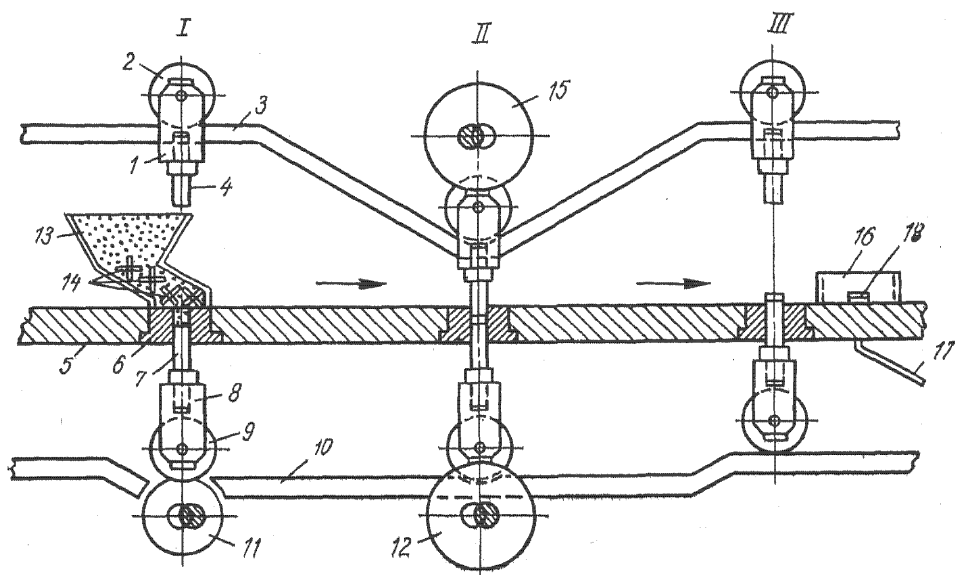


Рис. 139. Схема движения пуансонов в многоматричной ротационной машине.

1 — ползун; 2 — ролик; 3 — верхний копир; 4 — верхний пуансон; 5 — столешница; 6 — матрица; 7 — нижний пуансон; 8 — нижний ползун; 9, 11, 12, 15 — ролики; 10 — нижний копир; 13 — воронка; 14 — мешалки в воронке; 16 — нож для сбрасывания таблетки; 17 — лоток; 18 — таблетка.

го ползуна с пуансоном находится на высшей точке верхнего копира (над воронкой). Далее он скользит вниз по наклонной копира, пуансон касается матричного отверстия, погружается в него и сдавливает материал. Давление нарастает и достигает максимума в тот момент, когда ролик ползуна окажется под давлением валика (операция прессования). После этого ролик с пуансоном начинает подниматься вверх по копиру и достигает максимума. В это время нижний ползун совершает следующие движения. В стадии загрузки его ролик подпирается валиком, регулирующим объем матричного отверстия. После этого нижний ползун движется по прямому копиру. В стадии прессования его ролик приподнимается давящим валиком, благодаря чему нижний пуансон со своей стороны оказывает давление на материал. Далее копир идет несколько вверх, в результате чего нижний пуансон выталкивает таблетку (операция выталкивания). После этого вследствие опускания

копира нижний пуансон также опускается вниз и все повторяется сначала.

РТМ могут иметь в роторе от 12 до 55 матриц (позиций). Помимо того, они могут быть однопоточными (с одной загрузочной воронкой) и двухпоточными (с двумя загрузочными воронками). В последнем случае весь производственный цикл заканчивается за пол-оборота ротора. В результате резко повышается производительность РТМ.

Такой высокопроизводительной машиной является, в частности, последняя отечественная конструкция РТМ-41, которая является двухпоточной машиной, имеющей 41 гнездо (позицию). Производительность РТМ-41 при одногнездном пресс-инструменте достигает 204 000 шт. в час. Диаметр таблетки до 16 мм, глубина наполнения 18 мм, усилие прессования 6 т/с.

РТМ-41 (и ее вариация РТМ-2 МВ) стали основным ведущим оборудованием в таблеточных цехах отечественных химико-фармацевтических заводов. Они позволяют получать таблетки из сыпучих материалов, обладающих различными физическими и технологическими свойствами.

Еще более скоростной машиной является РТМ-55, рассчитанная на выпуск таблеток диаметром до 7 мм. Ее производительность может достигать 448 000 шт. в час, скорость вращения ротора 17÷68 об/мин.

Поскольку в РТМ давление двустороннее и нарастает (снимается) постепенно, таблетки получаются высокого качества. Эти машины работают равномерно, не пылят. В загрузочной воронке может быть установлена мешалка. Вращающийся ротор допускает установку приспособлений для опудривания матричного отверстия перед загрузкой, а также после нее (для опыливания поверхности заполненной матрицы). В некоторых конструкциях имеются щеточные обтирающие или очищающие приспособления, обеспечивающие чистоту пуансонов.

Эксплуатация таблеточных машин и пресс-инструмента

Хотя РТМ в техническом отношении далеко превосходят КТМ, их применение ограничивается только производствами крупного заводского масштаба. Они сложны, требуют большого количества запасных поршней и матриц, более трудны в смысле подготовки к прессованию и чистка их более трудоемка. Ротационные машины рентабельны лишь при массовом производстве, полностью исчерпывающем их производительность. В условиях фармацевтических фабрик более целесообразны КТМ. Несмотря на некоторые недостатки, они полностью обеспечивают потребность мелкосерийных производств и в эксплуатационном отношении несравненно проще. Кроме того, поскольку в КТМ используется только один комплект пресс-инструмента, колебания в массе отдельных таблеток меньше, чем при прессовании на РТМ. Большой разброс в отклонениях массы от номинала в РТМ обусловливается тем, что при использовании десятков комплектов пресс-инструмента полная тождественность последних трудно достижима.

Перед прессованием любая таблеточная машина должна быть тщательно выверена и отрегулирована. Затем проводят пробное таблетирование (пуская машину вручную), в результате которого добиваются необходимой массы таблеток, должной прочности и распадаемости, а также устранения внешних изъянов таблеток. Если, например, таблетка выталкивается с поврежденной или неровной поверхностью, это указывает, что масса сильно прилипает или недостает скользящих веществ, или прессующие поверхности недостаточно гладки. Если у таблетки имеются кромки, то мал диаметр пуансона. Если поверхность таблетки сбита, то нижний пуансон поднимается недостаточно высоко. Если таблетки при выбрасывании рассыпаются, то либо давление слишком ма-

ло, либо (что значительно хуже) в массе мало связывающих веществ. Расслаивание таблеток свидетельствует о слишком высоком давлении или о том, что гранулы слишком сух.

Первые таблетки обычно запачканы машинным маслом, поэтому их отбрасывают. Только после устранения всех недостатков можно начинать серийное таблетирование. Особенно бережного отношения к себе требует пресс-инструмент. В отдельных руководствах его даже сравнивают с отношением хирурга к операционным инструментам.

Многочисленные наблюдения за эксплуатацией пресс-инструмента показывают, что в первую очередь изнашивается матрица. Скорость ее износа в 3—4 раза выше скорости износа нижнего пуансона; верхний пуансон изнашивается в меньшей степени, чем нижний. В матрице износ локализуется в основном в зоне прессования. Очень важно, чтобы зазор между стенками пуансона и матрицы был минимальным. Попадание сыпучего материала в зазоры может приводить к заеданию толкателей и поломке пресс-инструмента.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О СОВРЕМЕННОЙ НОМЕНКЛАТУРЕ ПРОПИСЕЙ ТАБЛЕТОК И ОСОБЕННОСТЯХ ТЕХНОЛОГИИ ОТДЕЛЬНЫХ ИХ ГРУПП

В настоящее время промышленностью выпускаются большое количество прописей таблеток. Достаточно сослаться на ГФХ, в которой список таблеток превышает 150 наименований, причем содержащих в основном одно лекарственное средство. Значительно больше выпускается сложных таблеток, в состав которых может входить по три и более лекарственных препаратов.

Всю массу прописей таблеток в первую очередь можно разделить на две основные группы: 1) вещества, таблетлируемые без предварительного гранулирования; 2) вещества, таблетлируемые после гранулирования.

Вещества, таблетлируемые без гранулирования

Относительная плотность лекарственных веществ, прессуемых без предварительного гранулирования, сравнительно невелика. Как уже указывалось, необходимым условием для прямого прессования является наличие у порошка лекарственного вещества или комплекса лекарственных веществ оптимальных технологических характеристик (кристаллографические данные, сыпучесть, прессуемость и др.).

Таковыми характеристиками обладают бромиды, натрия хлорид, калия йодид, ацетилсалициловая кислота, бромкамфора, уротропин, ПАСК-натрий и некоторые другие препараты.

Перечисленные бромиды, хлориды и йодиды в установленных ГФХ разовых дозах¹ прессуются непосредственно, без вспомогательных веществ. Достаточно, чтобы исходные продукты были просушены и отсеяны от комочков и пылевидной фракции. В таблетки калия йодида для его стабилизации вводят 1% калия карбоната.

Для прямого прессования бромкамфоры, уротропина и ПАСК-натрия требуются разрыхляющие и антифрикционные добавки.

Если в качестве наполнителей используются вещества, хорошо прессуемые сами по себе, то прямое прессование допускают некоторые ядовитые и сильнодействующие вещества. Так, например, прессуют таблетки пантоцида (0,0082/0,12)² и фурацилина (0,02/0,8), в которых наполнителем является натрия хлорид.

¹ Это имеется в виду и для всех последующих примеров.

² Здесь и далее первая цифра означает массу вещества по прописи, а вторая — массу таблетки со вспомогательными веществами и наполнителями.

Оказалось возможным расширить применение метода прямого прессования на таблетки с малыми дозами лекарственных веществ, таких, как эфедрина гидрохлорида (0,025 г) и резерпина (0,0001 г), которые ранее вместе с наполнителем проходили гранулирование с крахмальным клейстером. Для этих алкалоидов хорошим наполнителем оказалась смесь глюкозы и крахмала, прессуемых с добавкой кальция стеарата (Осипова И. Д., Штейнгарт М. В., 1969).

В 1973 г. И. Д. Осипова и М. В. Штейнгарт разработали прямое прессование таблеток димедрола (0,05/0,1) с использованием смеси свекловичного сахара, крахмала и талька, стеариновой кислоты¹ и натрия кофеина-бензоата (0,1/0,12) с применением, как видно из прописи, небольшого количества смеси лактозы, талька и стеарата кальция. При этом таблетки получают меньшей массы, чем после гранулирования.

Метод прямого прессования начал применяться и для таблетирования сложных смесей. Указанные выше авторы спрессовали смесь амидопирина и анальгина (0,25+0,25/0,6), применив небольшое количество смеси крахмала, свекловичного сахара, натрия хлорида, магния карбоната основного, талька и стеариновой кислоты. Оказалось, что таблетки не цементировались при хранении, что было свойственно им при старой технологии.

Вещества, таблетлируемые после гранулирования

Основная масса лекарственных веществ таблетруется после **влажного гранулирования**. С учетом применяемой увлажняющей среды таблетки делятся на группы, различающиеся по технологическим особенностям.

Овлажнение водой. Применяется для гидрофильных веществ, которые умеренно увлажняют, гранулируют, гранулят высушивают до оптимальной влажности, протирают и таблетируют, опудривая смесью крахмала, талька и кальция стеарата. Так получают, например, таблетки глюкозы (0,5/0,6; 1,0/1,2) и кальция глюконата (0,5/0,53). Другие вещества требуют других сочетаний вспомогательных веществ. Например, порошок ревеня (0,5/0,55) с остаточной влажностью 9—12% нуждается только в добавке кальция стеарата, а гранулы таннальбина (таблетки по 0,3 и 0,5 г) хорошо прессуются без каких-либо добавок.

С помощью гидрофильных наполнителей таблетруется, например, кодеин (0,015/0,3), морфина гидрохлорид (0,01/0,3), сантонин (0,01/0,25; 0,03/0,32; 0,06/0,36). В эти прописи вводят по 0,25 г свекловичного сахара. Полученную тритурацию умеренно увлажняют и гранулируют. Гранулят опудривают антифрикционными добавками в оптимальных сочетаниях и количествах.

Овлажнение спиртом. После смачивания 90% спиртом гранулируют фитин (0,25/0,275). В таблетках, содержащих экстракт белладонны и натрия гидрокарбонат (0,015+0,25/0,28) или уротропин (0,015+0,25/0,32), смачивающей жидкостью является экстракт, разбавленный смесью равных частей спирта и воды.

В таблетках пентальгина (анальгина 0,3 г, амидопирина 0,3 г, кофеина-бензоата натрия 0,05 г, кодеина 0,015 г и фенобарбитала 0,01 г) все компоненты, кроме кодеина, тщательно смешивают с крахмалом и тальком. Затем к полученной смеси добавляют кодеин в спиртовом растворе. Увлажненную смесь сушат при 35—40 °С, гранулируют, опудривают кальция стеаратом и прессуют.

¹ Тальк и стеариновая кислота здесь и далее — в пределах допустимых норм по ГФХ.

Таблетки аэрона (скополамин камфорный 0,0001+гиосциамин камфорнокислый 0,0004+сахар 0,08/0,1) изготавливают с наполнителями, для чего 0,04 части камфорнокислого скополамина и 0,16 части камфорнокислого гиосциаминина растворяют в 4 частях спирта. Раствором алкалоидов смачивают 33 части сахара и гранулируют. Гранулят высушивают при 40—50°C, прибавляют 4 части крахмала, 3 части талька и таблетуют.

С наполнителями прессуют также препараты — синтетические аналоги гормонов. Например, метилтестостерон (0,005/0,1) растирают со смесью молочного и свекловичного сахара. Смесью гранулируют 30% спиртом. Высушенные гранулы пересыпают стеариновой кислотой (1—2%).

Для получения таблеток сулемы (0,5/1,0; 1,0/2,0) ртути дихлорид смешивают с равным количеством натрия хлорида, после чего смесь увлажняют 1% спиртовым раствором эозина (требование ГФХ в отношении таблеток с ядовитыми веществами для наружного применения).

Овлажнение крахмальным клейстером. С использованием крахмального клейстера изготавливают большинство таблеток. Без наполнителей изготавливают, например, таблетки амидопирина (0,25/0,3). Амидопирин и просушенный крахмал смешивают и увлажняют 5% раствором крахмального клейстера. Массу сушат при температуре не выше 50°C в течение 10—12 ч. Гранулируют, опудривают крахмалом, тальком и стеариновой кислотой, затем прессуют. Таблетки активированного угля (0,25/0,3; 0,5/0,6): активированный уголь смешивают с 12 частями крахмала и 5 частями сахара, после чего смачивают клейстером и гранулируют. Добавка в гранулы крахмала и сахара повышает прочность и улучшает распадаемость таблеток. Таблетки хинина гидрохлорида (0,25/0,3; 0,5/0,6): хинин высушивают при 50°C, измельчают, смешивают с крахмалом, взятым в количестве, равном потере влаги при сушке, после чего увлажняют клейстером, сушат при температуре около 60°C, протирают, опудривают смесью крахмала, талька, кальция стеарата и прессуют. Таблетки стрептоцида (0,3/0,33; 0,5/0,55) изготавливают аналогично, но опудривают смесью крахмала и талька.

С наполнителями прессуют все вещества или их сочетания, назначаемые в малых дозах. Например, в таблетках димедрола (0,05/0,15; 0,1/0,2) наполнителем служит молочный сахар в сочетании с хорошо просушенным крахмалом (влаги 2%). После увлажнения крахмальным клейстером гранулируют и в процессе прессования опудривают смесью крахмала, талька и стеарата кальция.

Таблетки листьев наперстянки (0,03/0,25) приготавливают с молочным сахаром по 0,15 г. К грануляту добавляют крахмально-стеариновую смесь (или тальк с крахмалом) в количестве 0,03 г на таблетку.

Так же как с димедролом, изготавливают таблетки папаверина гидрохлорида (0,02/0,253) и платифиллина гидротартрата (0,005/0,1) с той лишь разницей, что используют свекловичный сахар.

Таблетки натрия гидрокарбоната (0,3 г) с экстрактом опия (0,01 г): экстракт опия растворяют в небольшом количестве воды, добавляют крахмальный клейстер и растирают до получения бурой жидкости без видимых темно-бурых точек (нерастворившийся экстракт). После этого небольшими порциями при постоянном помешивании добавляют натрия гидрокарбонат. Смесью перемешивают и добавляют такое количество клейстера, чтобы получился равномерно окрашенный влажный порошок, который гранулируют. Гранулы высушивают, вновь пропускают через гранулятор, опудривают тальком и подвергают прессованию.

Таблетки акрихина (0,1 г), плазмоцида (0,02 г) с метиленовым синим (0,00025 г) — пример сложных таблеток. Общая масса таблетки

0,2 г. Смешивают 100 частей акрихина, 20 частей плазмоцида, 10 частей сахарной пудры и 50 частей крахмала, после чего смесь увлажняют 25 частями 1% раствора метиленового синего и достаточным количеством клейстера. Просушенный гранулят опудривают тальком (20 частей).

Овлажнение сиропом с клейстером. С целью повышения связывающих свойств в ряде прописей крахмальный клейстер сочетают с сахарным сиропом. Это требуется, например, при изготовлении таблеток натрия гидрокарбоната (0,3/0,36; 0,5/0,6) и фенацетина (0,25/0,3).

Гранулирование натрия салицилата (0,25/0,36) производят дважды. Вначале увлажняют 96% спиртом, а затем просушенный гранулят увлажняют сахарным и крахмальным клейстером.

Овлажнение раствором желатина. Применяется для трудно связываемых масс, в том числе для сульфадимезина (0,25/0,3; 0,5/0,6). Сульфадимезин таблетруется труднее, чем все остальные сульфаниламиды. Препарат смешивают с хорошо просушенным крахмалом (влаги 3%) и смачивают 2,5% раствором желатина. Для опудривания гранулята используют смесь крахмала, стеариновой кислоты, кальция стеарата и талька.

С желатином таблетуют гексамидин (0,125/0,2; 0,25/0,4), оксафенамидин (0,25/0,3; 0,5/0,6) и некоторые другие препараты.

Овлажнение растворами производных целлюлозы. Предложенная С. М. Махкамовым (1975) водорастворимая ацетилцеллюлоза (ВАЦ) с молекулярной массой 40 000—48 000 в сравнительно малой концентрации обеспечивает лучшее, чем другие связывающие добавки, связывание частиц фенацетина, барбитала, глюкозы, терпингидрата, фенацетина с кофеином, амидопирин с кофеином и фенobarбиталом.

Более распространенное в промышленном производстве таблеток получает метод **сухого гранулирования**.

Т. Я. Несмиян (1975) удачно применила этот метод в отношении ацетилсалициловой кислоты, которую она (в соответствии с прописью) смешала в смесителе с крахмалом, тальком и лимонной кислотой. Затем она спрессовала смесь на брикетном прессе пуансонами диаметром 20—40 мм, брикеты измельчила в грануляторе с отверстиями диаметром 3—6 мм и подготовленную массу (крупку) спрессовала на РТМ. В настоящее время в СССР таким путем (прессование с предварительным брикетированием) получают до 80% таблеток препаратов, содержащих ацетилсалициловую кислоту. Лимонная кислота, входящая в состав таблеток ацетилсалициловой кислоты, является солюбилизатором, ускоряет ее высвобождение из таблеток, улучшает ее абсорбцию и тем самым биологическую доступность препарата.

Метод брикетирования может в значительной степени способствовать совершенствованию и автоматизации производства, улучшению качества таблеток и снижению стоимости продукции.

ПОКРЫТИЕ ТАБЛЕТКИ ОБОЛОЧКАМИ

Как уже указывалось, таблетки часто покрывают оболочками. Покрытие их имеет целью: 1) защиту содержимого таблетки от неблагоприятных внешних воздействий; 2) улучшение вкуса (сокращение неприятного вкуса лекарственных веществ); 3) придание таблеткам более красивого вида (выравнивание шероховатостей, окраска, глянец); 4) перенесение места действия лекарственных веществ за пределы желудка (кишечные таблетки). Все покрытия, наносимые на таблетки, можно разделить на три группы: дражированные, пленочные и пресованные.

Дражировочные покрытия

Термин «дражированное покрытие» происходит от французского слова *dragée* и означает «нанесение сахарной оболочки».

Дражирование проводится в дражировочных котлах (обдукторах). Обдукторы представляют собой косо поставленные вращающиеся котлы, имеющие форму эллипсоида (рис. 140).

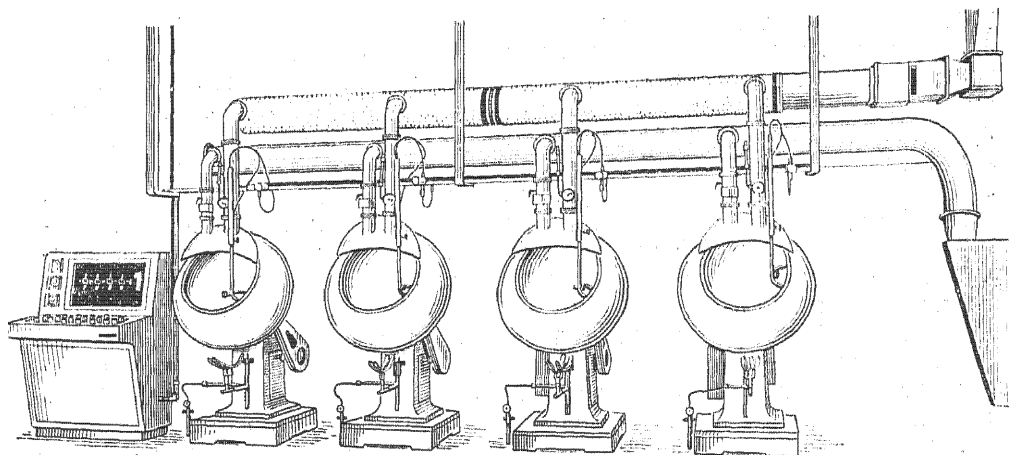


Рис. 140. Общий вид участка дражировочных котлов.

Диаметр котлов от 0,7 до 1,5 м. Материал — медь или в некоторых случаях стекло. Скорость вращения 20—40 об/мин. Число оборотов подбирают в зависимости от хода технологического процесса. Направление вращения — по часовой стрелке. Дражировочные котлы, применяемые в Советском Союзе и европейских странах, — более плоские, с осью вращения, образующей с горизонтальной плоскостью угол около 45° . В США обдукторы обычно шаро- или грушеобразные, и ось у них лежит под углом $15\text{--}20^\circ$; стеклянные котлы устанавливаются горизонтально.

Обдукторы требуют оптимального наполнения. При слишком большом наполнении таблетки вращаются вяло, причем находящиеся внизу разрушаются от давящего на них груза. При малом наполнении таблетки, наоборот, слишком быстро вращаются, трение незначительно, оболочки неравномерны. Однако не всегда в распоряжении может быть достаточное количество материала. По этой причине на производстве всегда бывает несколько обдукторов разной емкости.

В настоящее время дражируется значительное количество таблеток, в том числе таблетки некоторых гормональных препаратов (тиреоидин), желчегонных средств (аллохол), препаратов мышьяка (азиатские таблетки), фосфора (лецитин-церебро, липоцеребрин — фосфрен) и большого количества синтетических препаратов; глутаминовой кислоты, акрихина, апрессина, хиноцида, хлорацизина, котарнина хлорида, циклофосфана, дипразина, димезина, мизина, метионина, трифтазина и др. Наряду с этим дражируется ряд экстрактов: крушины, кровохлебки, красавки («Карбелла») и др. В дражированные таблетки переведен ряд прописей некоторых микстур (микстура Бехтерева), пилюль (пилюли Бло и др.). Дражирование таблеток проводится примерно по следующей схеме.

Сахарные оболочки. Первые 2—3 слоя наносят на таблетки смесью слизи гуммиарабика и сахарного сиропа (1+1 часть) при вращающемся обдукторе; затем ядра обсыплют белоснежным тальком. После проверки состояния оболочки продолжают дражирование поочередно сиропом и сахарной пудрой. Котел холодный, вдувается холодный воздух. Последние слои наносят окрашенным сиропом (для окраски).

Глянцовка дражированных таблеток может производиться по-разному, в частности в том же «сахарном» котле, где осуществлялось дражирование. Для этого при накатывании последних слоев котел нагрева-

ют до 37°C. Не давая оболочке высохнуть до конца, вливают расплавленное масло какао из расчета 2 кг на 1 кг таблеток и прекращают нагрев, продолжая вращение до получения блеска. После этого таблетки смачивают смесью сиропа и крахмальной патоки (8+1 часть), одновременно обсыпая их небольшим количеством рисового крахмала (получается прочный лоск). Еще лучший глянец получается при помощи спермацетовой эмульсии, которую приготавливают с 40% слизи гуммиарабика, сахарным сиропом и крахмальной патокой. На 1 кг таблеток (теплых) берут 5 кг эмульсии и производят вращение до появления блеска. Глянец можно получить и в котле, стенки которого натерты воском. Для этого еще не вполне подсушенные таблетки извлекают из сахарного котла и переносят в «вощенный» котел, обсыпают небольшим количеством талька и вращают до глянца. Глянец усиливают таким путем: натягивают на отверстие мокрую ткань — блеск пропадает; ткань удаляют и вновь вращают до сильного блеска.

Шоколадная оболочка. После смачивания сиропом таблетки обсыпают не сахарной пудрой, а смесью сахара и какао (6+4 части). К сиропу часто прибавляют немного 40% слизи гуммиарабика. Смесью сахара и какао сдобируют сахарином (400-кратной сладости) из расчета 12,5 г на 10 кг смеси. В остальном поступают так же, как при изготовлении сахарного драже.

Примером дражированных таблеток могут служить драже «Адонис-бром» следующего состава: концентрата горичвета активностью 90 ЕД 0,138 г, калия бромиды 0,25 г и крахмала (талька) 0,12 г. Приготовленные таблетки (масса 0,4 г) сначала подвергают обкатке в дражировочном котле, добавляя к ним сахарный сироп и обсыпая магнезия карбонатом. Смесью тщательно перемешивают и сушат 10 мин холодным и 15 мин горячим воздухом. Такую операцию повторяют 4 раза. На обкатанные таблетки наслаивают мучное тесто — смесь муки, сахарного сиропа и магнезия карбоната, для чего таблетки тщательно перемешивают с тестом. На высушенные таблетки наслаивают окрашенное густое тесто, состоящее из муки и сахарного сиропа, окрашенного 7% раствором нафтола желтого, после чего таблетки высушивают. Затем тестовку повторяют с таким же, но жидким тестом и тестом, имеющим консистенцию сметаны. В заключение обкатанные таблетки гляncуют смесью воска, подсолнечного масла и стеарина. Дражированные таблетки фасуют в склянки. Масса таблетки 0,61 г.

Дражирование с помощью муки (тестовка) является трудоемкой и длительной операцией, к тому же не поддающейся механизации и автоматизации.

В ХНИХФИ (1975) разработана технология дражирования таблеток с использованием суспензий, диспергированной средой, в которой является 70% сахарный сироп. В сироп вводят порошкообразные структурные элементы покрытия, а также пластифицирующие добавки и вещества, уменьшающие влагопоглощаемость покрытия. Силы адгезии частиц из жидкой фазы больше, чем из воздуха, поэтому покрытия, полученные с помощью суспензий, отличаются большей прочностью и стабильностью. Состав суспензии: сахарного песка 58%, воды 24,85%, поливинилпирролидона (пластификатор) 0,75%, основного карбоната магнезия 13,4%, талька 1%, двуокиси титана (краситель) 1%, аэросила (стабилизатор суспензии) 1%.

Технологический процесс дражирования складывается из трех операций: 1) приготовления суспензии; 2) покрытия таблеток; 3) глянцеования дражированных таблеток. Для приготовления суспензии в воде комнатной температуры растворяют ПВП. На полученном растворе в котле с паровой рубашкой приготавливают обычным образом сироп, охлаждают его и при постоянном перемешивании последовательно вно-

сят аэросил, двуокись титана, основной карбонат магния и тальк. Далее на предварительно обеспыленные и обкатанные таблетки во вращающемся котле вносят суспензию в количестве 4—5% по отношению к массе загруженных таблеток. После равномерного распределения суспензии продолжают обкатку в течение 3—5 мин без подачи воздуха, затем с подачей теплого воздуха (40—45 °C) в течение 2—4 мин. Чередование этих операций повторяют до получения таблеток заданной массы. Глянцевочная смесь состоит из 45% пчелиного воска, 45% вазелинового масла и 10% талька. Эту смесь вводят в количестве 0,05%. В течение 30—40 мин после вращения таблетки приобретают устойчивый блеск.

Суспензионным методом дражируют таблетки анетина, метионина, раунатина и экстракта валерианы.

Пленочные покрытия

В качестве пленкообразователей для таблеток применяются в основном две группы веществ: 1) растворимые в воде и желудочном соке; 2) нерастворимые в воде и желудочном соке, но растворимые в кишечных жидкостях (кишечные покрытия).

Для получения водорастворимых покрытий предложено много веществ, в основном эфиры целлюлозы: метил-этил- и ацетилцеллюлоза (МЦ, ЭЦ, АЦ), оксиэтилцеллюлоза и оксипропилметилцеллюлоза (ОЭЦ и ОПМЦ), карбоксиметил и натрийкарбоксиметилцеллюлоза (КМЦ и NaКМЦ). Для получения хороших и легко растворимых покрытий к этим веществам добавляют обычные водорастворимые пластификаторы (полиэтиленоксид—ПЭО, твин-80, поливинилпирролидон—ПВП и др.). Наибольшее применение начинает получать ОПМЦ благодаря ее растворимости и легкой окрашиваемости, не говоря о том, что пленка при этом имеет хороший внешний вид. Пластификаторами к ОПМЦ используют твин-80 и касторовое (или вазелиновое) масло. В качестве водорастворимых покрытий применяют также ПВП, поливиниловый спирт ПВС, растворы аравийской и других камедей, желатина.

Для кишечных покрытий обычно употребляют высокомолекулярные соединения со свойствами полиэлектролитов и большим числом карбоксильных групп, растворимые в органических растворителях, после испарения которых образуется нерастворимая в воде цельная эластичная оболочка. Карбоксильные группы в кислой среде не диссоциируют и в связи с этим не подвергаются гидролизу. В нейтральной или щелочной среде они диссоциируют, образуя растворимые соли, в результате чего в этих местах молекул образуется большое количество микроскопических пор, через которые желудочный сок проникает внутрь таблетки. Благодаря этому оболочка таблетки разрывается и лекарственное вещество переходит в желудочный сок.

Из часто применяемых для кишечных покрытий пленкообразующих веществ следует указать метилфталил- и ацетилфталилцеллюлозу (МФЦ и АФЦ), используемые с добавками в качестве пластификаторов твина-80 (12,5%) и касторового масла (12,5%). В кислом содержимом желудка толщина покрытия устойчива в течение 2 ч, хотя пленка очень тонкая (не более 60 мкм).

Для кишечных покрытий нашли применение некоторые липиды (растительные масла, гидрогенизированные масла, отдельные жирные кислоты и их соли). Хорошие покрытия дает также шеллак — природное ВМС жироподобного характера. По данным ЛХФИ, оболочка из чистого шеллака распадается в кишечном соке за 60—100 мин, а с добавкой пластификаторов (ПЭГ-600 или ПВП) в количестве 1% — за 15—25 мин.

Рис. 141. Схема установки для покрытия таблеток в кипящем слое. Объяснение в тексте.

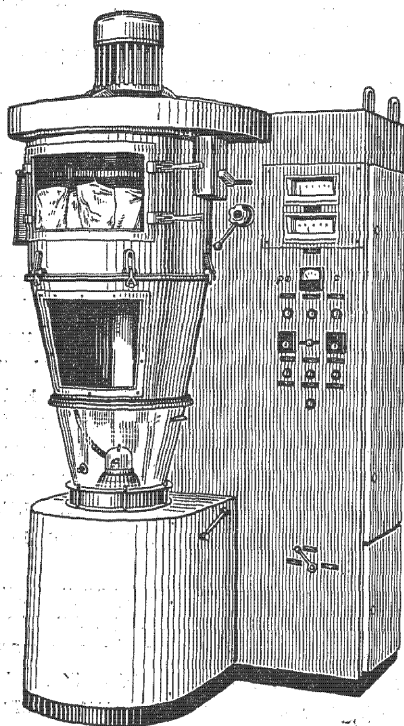
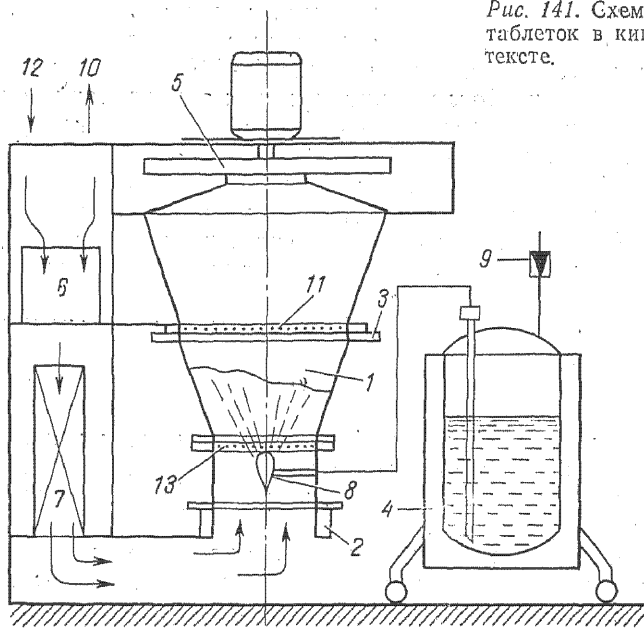


Рис. 142. Установка для покрытия таблеток конструкции СКПБ для малотоннажных производств. Общий вид.

Процесс наложения пленочного покрытия осуществляется двояко: опрыскиванием в дражировочном котле и опрыскиванием в токе воздуха (в кипящем слое).

Опрыскивание в дражировочном котле. Сущность способа заключается в том, что около отверстия котла устанавливается опрыскиватель, с помощью которого вещества, входящие в состав покрытия в виде раствора в легко летучем органическом растворителе, распыливаются на вращающуюся массу таблеток. Рецептура этих растворов разнообразна, например: 3% раствор ЭЦ и 1% раствор твин-80 в 95% спирте или в смеси спирта с толуолом (2+8); 3% раствор ЭЦ и 1½ ПЭО в смеси толуола со спиртом (6+4).

Наложение покрытий в кипящем слое. Аппараты для сушки порошков (СП-30) и получения гранулатов (СГ-30) оказались пригодными и для наложения пленочных покрытий на таблетки. Принципиальная схема установки для покрытия таблеток оболочкой в кипящем слое с одновременной сушкой показана на рис. 141.

Таблетки, прошедшие обеспыливание, помещают в емкость 1, которая фиксирована в установке с помощью пневматического устройства 2 и обечайки 3 с резиновой прокладкой. После этого включают venti-

лятор 5. В создаваемом потоке воздуха таблетки приводятся в движущееся (вращающееся) состояние. Опрыскивающий состав находится в сосуде 4. Тонкое распыление производится распылителем 8 с датчиком давления 9. Если раствор покрывающих веществ спиртовой или на другом легко летучем органическом растворителе, последний удаляется самопроизвольно с током воздуха. Если покрывающий раствор водный, то оболочки сушат в токе кипящего воздуха (40—60 °С) в течение необходимого времени. Воздух для этой цели поступает через ввод 12 и фильтр 6; в калорифере 7 воздух нагревается до необходимой температуры сушки и снизу через перфорированное дно 13 поступает в камеру 1, где приводит таблетки в «кипящее» состояние. Многослойный фильтр 11 и устройство 10 служат для защиты атмосферы от выброса продуктов производства. На рис. 142 показан внешний вид установки для покрытия оболочками в кипящем слое конструкции СПКБ-Медпром¹ (Ленинград). Установка малотоннажная, комбинированная. На ней можно также смешивать порошки, гранулировать, опудривать таблетлируемые смеси. Загрузка для гранулирования 10 кг (цикл 20—60 мин), для нанесения покрытий 5 кг (цикл 60—180 мин). Габариты: длина 1192 мм, ширина 1146 мм, высота 2294 мм.

Прессованные покрытия

Этот способ наложения оболочек требует таблеточных машин специальных конструкций. Принцип их работы показан на рис. 143.

В позиции 1 матрица наполняется гранулятом для нижней части оболочки. В позиции 2 туда помещается таблетка. В позиции 3 движением верхнего пуансона таблетка вдавливается в гранулят (предварительное прессование). В позиции 4 вместо ушедшего вверх пуансона подходит загрузочная воронка с гранулятом для образования верхнего слоя оболочки. В позиции 5 происходит окончательное прессование, после чего в позиции 6 нижний пуансон выбрасывает таблетку, заключенную в оболочку, на поверхность столешницы.

Для нанесения прессованного покрытия предложено несколько конструкций машин. Все они состоят из двух таблеточных машин ротационного типа. В одной из них производятся сами таблетки, в другой — наложение оболочки. Одна из таких машин, вернее агрегат, «Drycota» («Драйкота») производства английской фирмы «Манести» показана на рис. 144. На машине слева происходит таблетирование, для чего гранулят насыпают в бункер 1, откуда он передается в матрицы, находящиеся в роторе 2. Прессование происходит посредством пуансонов 3 и роликов 4. Массу таблетки регулируют винтом 5. В машине справа происходит наложение оболочки. С этой целью массу для оболочки насыпают в бункер 6, откуда она поступает в матрицы (нижняя засыпка). В это время с левой машины при помощи передатчика 7 и 8 полученная таблетка опускается в матрицу. Затем следуют верхняя засыпка и прессование. Готовые таблетки ссыпаются в емкость 9.

Ждановским заводом технологического оборудования разработана отечественная конструкция для изготовления таблеток с твердым покрытием — РТМ-24Д. Подобно машине «Драйкота», она состоит из двух прессов, каждый из них однопоточный с 24 комплектами пресс-инструмента. Производительность машины от 15 000 до 60 000 таблеток в час, при диаметре таблеток от 8 до 16 мм.

¹ Специальное проектно-конструкторское бюро Министерства медицинской промышленности СССР реорганизовано в научно-производственное объединение — НПО «Прогресс». Филиал его находится в г. Жданове на Ждановском заводе технологического оборудования.

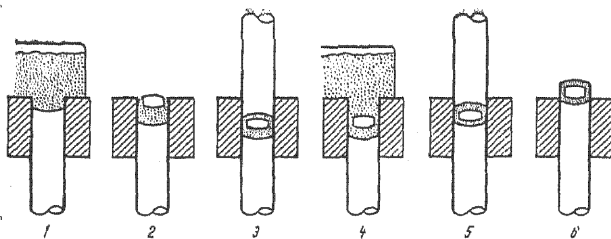


Рис. 143. Схема наложения оболочек прессованием. Объяснение в тексте.

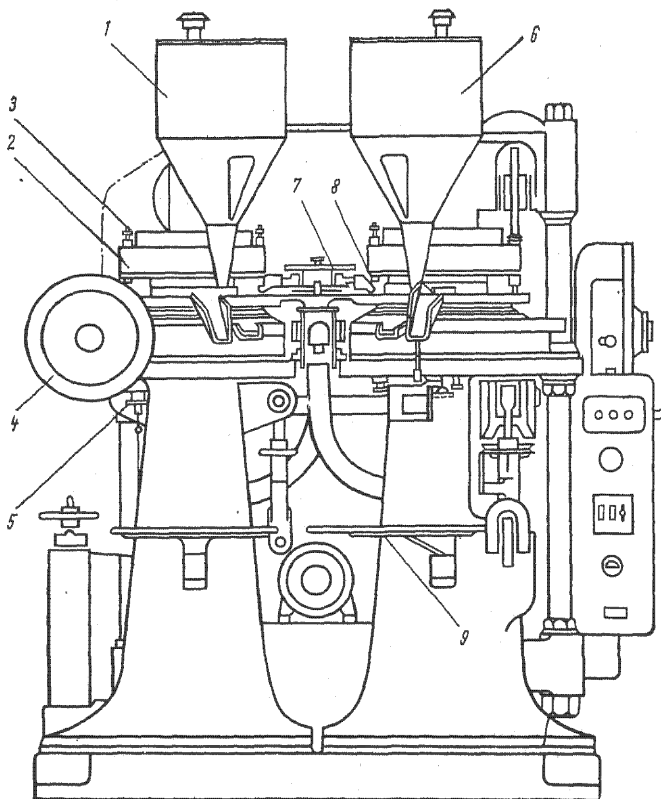


Рис. 144. Схема таблеточной машины «Драйкота». Объяснение в тексте.

НЕКОТОРЫЕ ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ТАБЛЕТОК КАК ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Разработка методов наложения оболочек на таблетки путем прессования значительно расширила проблему таблетирования и открыла пути для совершенствования таблеток как лекарственной формы.

Многослойные таблетки

Многослойные таблетки дают возможность сочетать лекарственные вещества, несовместимые по физико-химическим свойствам в других лекарственных формах, пролонгировать действие лекарственных веществ, регулировать последовательность всасывания лекарственных веществ в определенные промежутки времени.

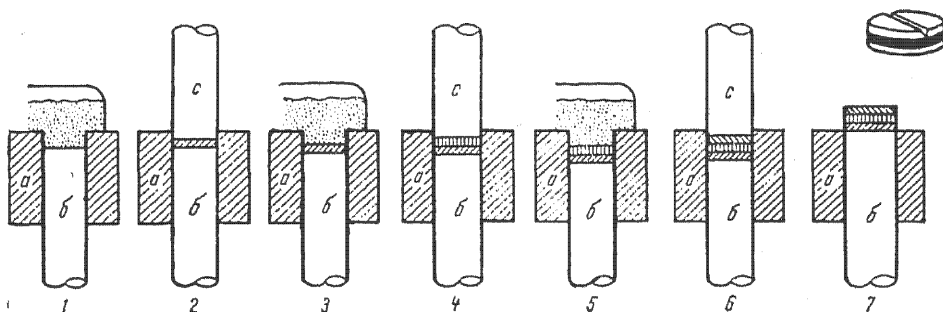


Рис. 145. Схема изготовления многослойных таблеток. Объяснение в тексте.

Различают двухслойные и трехслойные таблетки. Популярность многослойных таблеток возрастает по мере совершенствования оборудования и накопления опыта в их изготовлении и применении. Для их изготовления применяют циклические таблеточные машины с многократным насыпанием. В этих машинах можно проводить троекратное насыпание, выполняемое с различными гранулятами.

Работа такой таблеточной машины показана на рис. 145. В положении 1 в матрицу высыпается гранулят. В положении 2 формируется слой таблетки первого лекарственного вещества. В положении 3 нижний пуансон опускается вниз вместе с таблеткой, оставляя место для повторного насыпания гранулята второго медикамента. В положении 4 наступает прессование этого гранулята с одновременным припрессовыванием его к первому слою. Благодаря шероховатой поверхности оба слоя получают сплошными. Этот процесс повторяют в третий раз в положении 5 и 6 с гранулятом третьего лекарственного вещества. В положении 7 нижний пуансон выталкивает из матрицы готовую таблетку, состоящую в этом случае из трех слоев. Обычно каждый гранулят имеет другую окраску в целях лучшего визуального контроля.

Сухое дражирование позволило также разделять несовместимые вещества, поместив одно лекарственное вещество в середину, а другое — в оболочку (например, витамины В₁ и В₁₂ от витамина С). Устойчивость к действию желудочного сока можно придать, добавляя к грануляту, образующему оболочку, 20% ацетилфталилцеллюлозы.

С помощью слойных таблеток можно добиться пролонгирования действия лекарственного вещества. Очевидно, что вначале окажет действие та доза вещества, которая помещена в оболочке, а затем (предположим, через 4 ч) начнет проявлять действие доза того же лекарственного вещества, помещенная в середине таблетки. Если в слоях таблетки будут находиться разные лекарственные вещества, то действие их проявится дифференцированно, последовательно, в порядке растворения слоев.

Таблетки с нерастворимым скелетом

Перспективны также таблетки с нерастворимым скелетом, из которого лекарственное вещество постепенно освобождается вымыванием. Таковую таблетку сравнивают с губкой, поры которой заполнены растворимой субстанцией (смесью лекарственного вещества с растворимым наполнителем — сахаром, лактозой, полиэтиленгликолем и т. д.). Таблетки не распадаются в пищеварительном тракте и сохраняют геометрическую форму. Материалом для скелета служат некоторые неорганические (сульфат бария, гипс, дву- и тризамещенный фосфат кальция, диоксид титана) и органические (полиэтилен, полихлорвинил, трудно-

плавкие воски, мыла алюминиевые и щелочно-земельных металлов и некоторые другие) вещества. Скелетные таблетки могут быть получены путем простого прессования лекарственных веществ, образующих скелет. Они могут быть также многослойными, например трехслойными, причем лекарственное вещество находится преимущественно в среднем слое. Растворение его начинается с боковой поверхности таблетки, в то время как с больших поверхностей (верхней и нижней) вначале диффундируют только вспомогательные вещества (например, лактоза, натрия хлорид). По истечении определенного времени начинается диффузия лекарственного вещества из среднего слоя через капилляры, образовавшиеся в наружных слоях.

Таблетки с ионитами

Продление действия лекарства возможно путем увеличения молекулы лекарственного вещества осаждением его на ионообменной смоле. Вещества, связанные с ионообменной смолой, становятся нерастворимыми, и освобождение лекарственного вещества в пищеварительном тракте основано исключительно на обмене ионов. Скорость освобождения лекарственного вещества изменяется в зависимости от степени измельчения ионита (чаще используют зерна размером 300—400 мкм), а также от количества разветвленных его цепей. Вещества, дающие кислую реакцию (анионную), например производные барбитуровой кислоты, связываются с анионитами, а в таблетках с алкалоидами (эфедрин, атропин, резерпин и др.) используются катиониты (вещества со щелочной реакцией). Таблетки с ионитами поддерживают высокий уровень лекарственного вещества в крови обычно в течение 12 ч.

Тритurationsонные таблетки

Тритurationsонные таблетки в отличие от обычных получают не прессованием, а формованием тестообразной массы в цилиндрики массой меньше 0,05 г. После высыхания цилиндрики отличаются от спрессованных таблеток меньшей твердостью и прочностью.

Для приготовления тритurationsонных таблеток лекарственное вещество смешивают с молочным сахаром. С помощью воды или другой связывающей жидкости смесь превращают в кашицеобразную массу, которую затем втирают в систему многочисленных цилиндрических отверстий, сделанных в пластмассовой пластине. Далее с помощью системы пуансонов цилиндрики выталкивают из отверстий и на подносе передают в сушку.

Этим способом получают таблетки нитроглицерина (Tabulettae Nitroglycerini), которые нельзя изготовлять прессованием, поскольку при использовании давления может произойти взрыв этого вещества. Их производство по действующему регламенту осуществляется следующим образом.

Пропись:	Нитроглицерин	0,0005 г
	Сахар	0,00948 г (31,40%)
	Глюкоза	0,00963 г (35,69%)
	Крахмал	0,00889 г (32,91%)
	Спирт 40%	достаточное количество

Сахар, глюкозу, крахмал тщательно смешивают, смесь смачивают 40% спиртом (5% массы смеси) и к ней приливают точно отвешенное количество нитроглицерина. После смешивания сметанообразную массу разливают в кристаллизатор слоем не толще 2 см. Сушку производят при температуре не выше 4 °С, пока масса не станет хрупкой (около 2 ч). После этого массу переводят в ступку, смачивают 40% спиртом

(5% всей массы), перемешивают и из влажной массы формируют с помощью машинки таблетки. Влажные таблетки подсушивают при 40—45 °С. Диаметр таблеток 4 мм, высота 2 мм, масса 0,027—0,028 г. Работать необходимо в респираторе, соблюдая крайнюю осторожность, так как нитроглицерин способен всасываться даже через неповрежденную кожу. Упаковывают таблетки в стеклянные трубочки по 40 шт.

Таблетки нитроглицерина применяют сублингвально. Тритurationsный способ приготовления и состав таблетки обеспечивают образование пористого тела, которое быстро и легко рассасывается в подъязычном пространстве.

По этой же причине, а также в связи с полным отсутствием скользящих и других нерастворимых вспомогательных веществ форма тритurationsных таблеток перспективна для некоторых прописей глазных капель и инъекционных растворов. Это очень удобная дозированная форма, позволяющая отмеривать необходимое количество лекарственного вещества путем простого отсчета цилиндриков (таблетки-навески) и растворения их в асептических условиях в стерильной воде.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ (БРАКЕРАЖ) ТАБЛЕТОК

Оценка внешнего вида таблеток

Таблетки должны иметь гладкую однородную поверхность без повреждений (пятна машинного масла, сбитые края, щербатость и т. п.). Оценку проводят на основании осмотра невооруженным глазом 20 таблеток (ГФХ), отобранных в соответствии с фармакопейной статьей «Взятие средней пробы».

Определение точности дозирования

Колебания массы отдельных таблеток (за исключением покрытых оболочками) допускаются в следующих пределах: $\pm 10\%$ средней массы для таблеток массой менее 0,13 г; $\pm 7,5\%$ — массой 0,13—0,30 г; $\pm 5\%$ — массой более 0,30 г. Среднюю массу таблетки определяют взвешиванием 20 таблеток. Отклонения в массе отдельных таблеток определяют взвешиванием 20 таблеток порознь с точностью до 0,01 г. При этом 2 таблетки могут иметь отклонения от средней массы, превышающие указанный процент, но не более чем в 2 раза.

Для определения содержания лекарственных веществ в таблетках следует брать навеску порошка растертых таблеток (не менее 10 шт.).

Определение распадаемости таблеток

Определение распадаемости проводят одним из приведенных ниже методов, принятых ГФХ.

Определение в колбе. Таблетку помещают в коническую колбу емкостью 100 мл, прибавляют 50 мл воды, имеющей температуру $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Колбу медленно покачивают (1—2 раза в секунду). Оценку распадаемости производят на основании не менее 6 определений. Таблетки считают распавшимися, если все взятые для испытания таблетки растворились или превратились в рыхлую массу, которая разрушается при легком прикосновении стеклянной палочки.

Прибор ХНИХФИ «качающаяся корзинка» (рис. 146) состоит из сборной корзинки (2), сосуда емкостью 1 л для жидкости, в которой проводят испытание распадаемости таблеток, термостатического устройства, позволяющего поддерживать температуру жидкости в пределах $37 \pm 2^\circ\text{C}$, электромотора, (1), сообщающего корзинке возвратно-поступа-

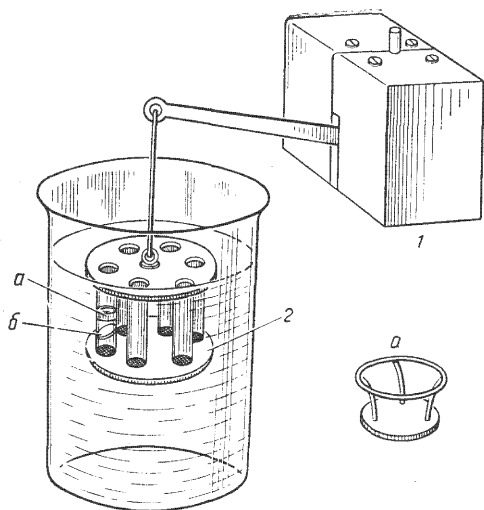


Рис. 146. Прибор ХНИХФИ для определения распадаемости таблеток. Объяснение в тексте.

тельное движение в вертикальной плоскости при частоте циклов 28—32 в минуту на расстояние не менее 5 и не более 6 см.

Сборная корзинка состоит из 6 стеклянных трубок с открытыми концами длиной $7,75 \pm 0,25$ см и внутренним диаметром 21,5 мм при толщине стенок 2 мм. Трубки поддерживаются в вертикальном положении двумя пластмассовыми дисками (диаметр 9 см, толщина 6 мм) с 6 отверстиями диаметром 24 мм, находящимися на равном расстоянии от центра диска и друг от друга. С помо-

щью винтов к нижней поверхности нижнего диска прикреплена проводочная сетка из нержавеющей стали с отверстиями размером 2 мм, за исключением случаев, указанных в частных статьях.

Прибор снабжен 6 направляющими пластмассовыми дисками (а), которые вставляются в стеклянные трубки сборной корзинки. Общая масса диска 1,9—2,1 г, диаметр 20 мм, высота 10 мм. Применение дисков оговаривается в отдельных статьях.

В каждую трубку корзинки помещают одну таблетку (б), корзинку опускают в стакан, содержащий воду, кислый раствор пепсина или щелочной раствор панкреатина, как указано в отдельных статьях. Корзинку приводят в движение. По истечении определенного времени все таблетки должны распасться. Наблюдающийся в некоторых случаях не растворившийся остаток должен быть настолько мягким, что разрушается при легком прикосновении стеклянной палочки.

Для приготовления стандартного кислого раствора пепсина 6 мл концентрированной хлористоводородной кислоты смешивают в стакане примерно с 500 мл воды, в смеси растворяют 3 г пепсина фармакопейной активности, полученный раствор количественно переводят в мерную колбу емкостью 1 л и доводят до метки.

Для приготовления стандартного щелочного раствора панкреатина 15 г натрия гидрокарбоната растворяют в стакане в 250—300 мл воды, добавляют 3 г панкреатина фармакопейной активности. Полученный раствор количественно переводят в мерную колбу емкостью 1 л и доводят водой до метки.

Нормы распадаемости (растворимости) таблеток:

- 1) обычные таблетки — вода, 15 мин;
- 2) таблетки, покрытые оболочками, растворимыми в желудке — вода, 30 мин (если нет других указаний в отдельных фармакопейных статьях). Таблетки, покрытые кишечнорастворимыми оболочками, не должны распадаться в течение 2 ч в кислом растворе пепсина (пепсина 3 г, кислоты хлористоводородной концентрированной 6 мл, воды до 1 л), а после промывки водой должны распадаться не более чем за 1 ч в щелочном растворе панкреатина (панкреатина 3 г, натрия гидрокарбоната 15 г, воды до 1 л);
- 3) сублингвальные таблетки — вода, 30 мин;
- 4) таблетки для приготовления растворов — вода, 5 мин;

5) таблетки пролонгированного действия — по методикам, приведенным в отдельных фармакопейных статьях;

6) таблетки вагинальные — молочнокислая среда (см. отдельные фармакопейные статьи), не более 10 мин.

Распадаемость всех видов таблеток проверяют ежегодно.

Определение скорости высвобождения (растворения) вещества из таблетки

Исследования отечественных и зарубежных ученых последних лет показывают, что тест распадаемости не всегда полностью характеризует биологическую доступность вещества. Все чаще высказывается предложение прибегать с этой целью к тесту растворимости как первому этапу определения биологической доступности.

Для определения скорости высвобождения (растворения) вещества из таблетки обычно пользуются методикой и прибором, принятыми в Фармакопее США XVIII издания (см. рис. 115). Растворяющей средой может быть 0,1 н. раствор хлористоводородной кислоты (или другие жидкости), которую термостатируют при $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ на водяной бане. Температуру нагрева регулируют контактным термометром. После установления постоянной температуры растворяющей среды в корзинку помещают одну таблетку. Затем корзинку погружают в среду, включают моторчик и секундомер. Скорость вращения корзинки 80 об/мин. Пробы отбирают в количестве 1 мл (или другой малый объем) через каждые 5 мин, пополняя после каждого забора объем растворяющей жидкости 1 мл этой же жидкости. Пробы анализируют, результат выражают в процентах. Суммирование результатов отдельных заборов дает представление о степени растворимости вещества, находившегося в таблетке и освободившегося за 30 мин.

Определение скорости растворения ведут на 6 образцах одной серии таблеток. Каждый раз в анализ берут только одну таблетку. В случае значительных разбросов значений анализ повторяют. В связи с необходимостью анализа 6 таблеток следует использовать описанную выше «качающуюся корзинку», применяемую для определения распадаемости таблеток. Результаты в этом случае получаются одновременно для всех 6 таблеток.

Определение скорости высвобождения действующих веществ из таблетки путем их растворения дает весьма ценную информацию об их переходе в доступное в физиологическом отношении состояние — в раствор, из которого они будут абсорбироваться.

Определение прочности таблеток

Предложен ряд способов объективной количественной оценки прочности таблеток, основанных на принципах разрушающегося давления и истирания.

Испытание прочности на давление

В приборах для испытания прочности таблеток давлением применяют следующие усилия: раскалывание, раздавливание и разлом.

Прибор ХНИХФИ. Прибор состоит из цилиндрического корпуса, в котором расположены плунжер, винтовая пружина, нажимной винт и гайка. К гайке прикреплена линейка со шкалой, градуированной в килограммах. На линейке помещается ползунок, который служит для фиксации показаний. На ползунок воздействует стрелка, связанная с плунжером. В стенке корпуса сделан прорез, в который входят гайки и плун-

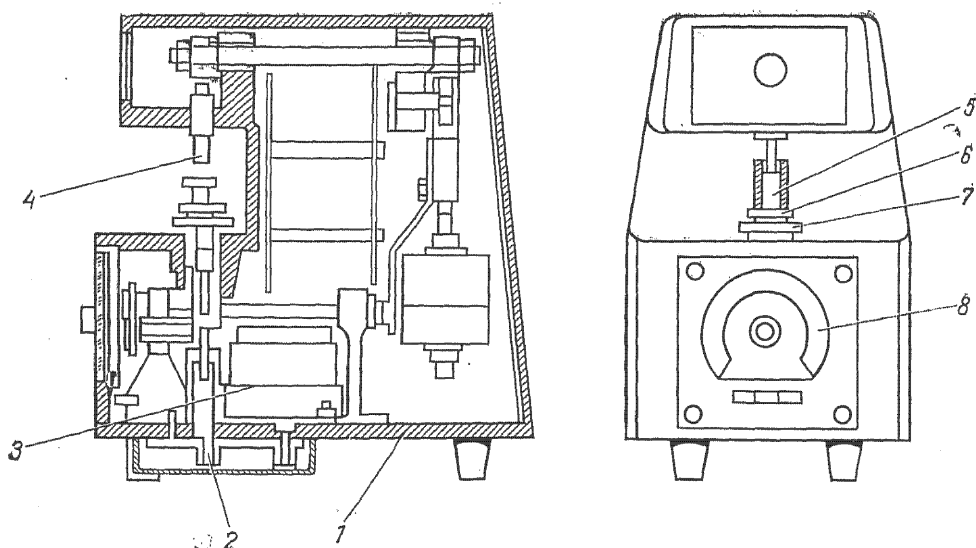


Рис. 147. Прибор ПИТ-20 для определения прочности таблеток.

1 — корпус; 2 — винт; 3 — электродвигатель; 4 — шток; 5 — линейка; 6 — стол; 7 — контргайка; 8 — панель.

жера, препятствующие их проворачиванию. Испытуемая таблетка сжимается между плунжерами и неподвижным упором на корпусе (нулевая точка). Винт вращается при помощи маховичка. Шкала градуирована на 15 кг. Таблетку, поставленную на ребро, сжимают до разрушения. Ползунок на линейке динамометра фиксирует нагрузку, вызвавшую разрушение таблетки. Из средней для 5 таблеток величины раздавливающей нагрузки в килограммах, деленной на произведение диаметра на высоту таблетки в миллиметрах, рассчитывают показатель прочности. Он должен быть не менее 0,06—0,1.

На Ждановском заводе технологического оборудования медицинской промышленности для определения прочности таблеток сконструирован прибор ПИТ-20 (рис. 147). Разрушение таблеток происходит при их установке «на ребро» на столе прибора. В измерительной части прибора используется не калиброванная пружина, а груз, установленный на рычаге. При погружении таблетки груз отклоняется от вертикального положения. Прибор регистрирует разрушающее усилие до 200 Н. Максимальный диаметр таблетки 20 мм.

Прибор «Эрвека». Из приборов зарубежного производства известен прибор фирмы «Эрвека» (ФРГ) (рис. 148). Он работает полуавтоматически. Имеет регулируемую по высоте матрицу, с помощью которой таблетку подводят к конусовидному поршню. Давление, которое фиксируется по шкале с делениями от 0 до 15 кг, оказывается до тех пор, пока поршень не разрушит таблетку. Прочность (n) вычисляют путем деления раздавливающей нагрузки P на произведение диаметра (d) и высота таблетки (h) в миллиметрах. Эта величина должна быть не ниже 0,06, т. е.

$$n = \frac{P}{dh} > 0,06.$$

Определение прочности по истираемости

В основе работы приборов для определения прочности таблеток по истираемости лежат принцип вращения таблеток в приборе и учет

порошка, образовавшегося в результате их истирания. Предложены два типа истирателей — барабанные и трубчатые.

Барабанные истиратели (фриобриляторы). Один из них (рис. 149) представляет собой барабан диаметром 30 см из прозрачного вещества (плексиглас), вращающийся на оси. В барабан помещают 20 таблеток исследуемой серии и вращают его со скоростью 25 об/мин. Внутри барабана прочно укреплен дугообразный изогнутый диск, который во время вращения барабана затребует таблетки так, что они трутся только о наружные стены аппарата, причем при каждом обороте падают на дно барабанов с высоты несколько сантиметров. Через 4 мин таблетки вынимают, обметают мягкой кисточкой от пыли и крошек. Таблетки хорошего качества за 4 мин истираются не больше чем на 1,5% массы.

Истиратели фирмы «Эрвека» представляют собой барабан с 12 лопастями. Прибор делает 20 оборотов в минуту. Он снабжен часами, которые по истечении заданного времени испытания автоматически выключают прибор.

Барабанный истиратель, предложенный М. С. Махкамовым, имеет 4 лопасти треугольной формы. Продолжительность истирания 5 мин. Результаты аналогичны таковым, получаемым на аппарате «Эрвека».

Трубчатые истиратели. Известная конструкция Ленинградского химико-фармацевтического института представляет собой систему из трех трубок из оргстекла 1 длиной 170 мм и различного диаметра (17, 22, 30 мм) с сетками 2 для отсева порошка (рис. 150). Под сетками находятся сборники 3. Радиус вращения палки кривошипа 80 мм. Число качаний регистрируется счетчиком. Оптимальная степень заполнения трубок — 20 таблеток. Рекомендуется производить определение в течение 3 мин при частоте качания 300 об/мин. Допустимая истираемость не более 10%.

В приборе конструкции М. С. Махкамова для определения распадаемости таблеток использованы прозрачные плексигласовые стаканы с перфорированным дном и закручивающейся крышкой. Высота стакана 70 мм, диаметр 54 мм. Диаметр отверстий: в стакане № 1—3 мм, № 2—2 мм, № 3—1,5 мм. Крышка имеет 4 отверстия для воздуха и крючок для присоединения к аппарату. Для одновременного определения рас-

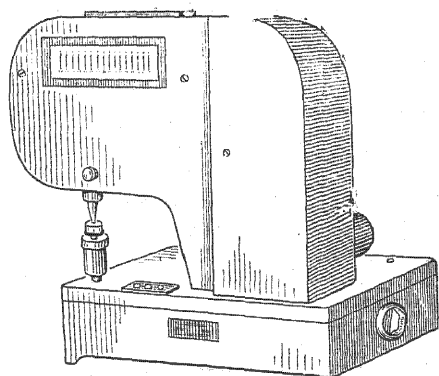


Рис. 148. Прибор «Эрвека» для определения прочности таблеток. Внешний вид.

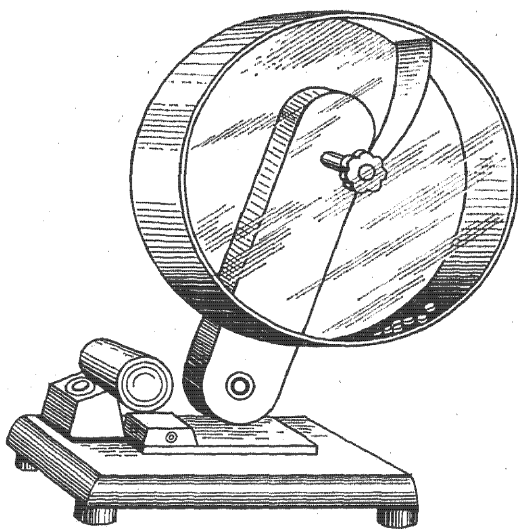
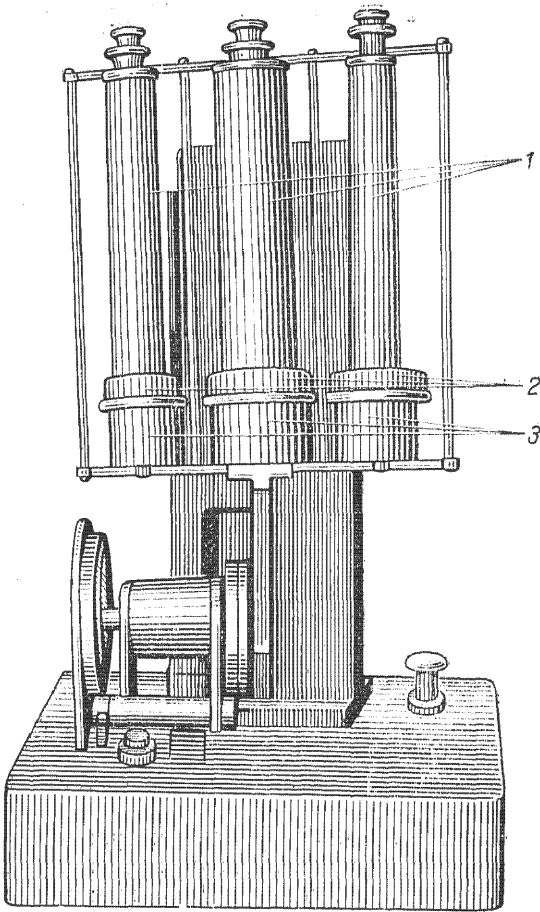


Рис. 149. Фриобрилятор. Объяснение в тексте.

Рис. 150. Трубчатый истиратель ЛХФИ. Объяснение в тексте.



падаемости 4 таблеток стакан крестовиной из плексигласа разделен на 4 отсека. Температура поддерживается с помощью микротермостата.

УПАКОВКА И ХРАНЕНИЕ ТАБЛЕТОК

Таблетки и драже расфасовывают в конвалюты, трубки (пробирки), небольшие флаконы и запрессовывают в пленки. Трубки (пробирки) могут быть стеклянные и пластмассовые. Пробки к ним теперь применяются пластмассовые: обычные и с пружинкой из пластмассы, позволяющие обходиться без закладки ватного тампона. Для валидола используются алюминиевые пеналы на 10 таблеток с навинчивающейся крышкой. Флаконы емкостью 50 и 100 таблеток могут быть стеклянные с навинчивающейся пластмассовой крыш-

кой (требующие закладки ватного тампона) и пластмассовые с пружинным упором из пластмассы.

Пленочная упаковка может быть разного типа и из разных пленок. В самом простом случае таблетки запрессовываются между двумя листами целлофана или фольги. В настоящее время стали чаще применяться ячейковые контурные упаковки, в которых один слой из полихлорвиниловой пленки, а другой — из фольги.

Отсчет таблеток во флаконы и трубки. Отсчет таблеток механизирован. В случае заполнения банок, флаконов и трубок применяются машины с одноручейковым спуском. Таблетки из бункера попадают на диск с определенным числом углубления и заполняют их. Эти углубления расположены на одной стороне диска и при повороте его осыпаются по лотку в склянку. Диск получает вращение от электромотора, который связан с диском системой ременных передач и для придания ему определенной скорости вращения. Машина пускается в работу путем нажатия педали, которая с помощью троса оттягивает предохранитель.

Упаковка таблеток в конвалюты

Для упаковки таблеток в конвалюты применяется счетная машина «Ротакс» (рис. 151), в которой предусмотрен двухручейковый спуск таблеток. На столе 1 укрепляется стойка 5, в центре которой находит-

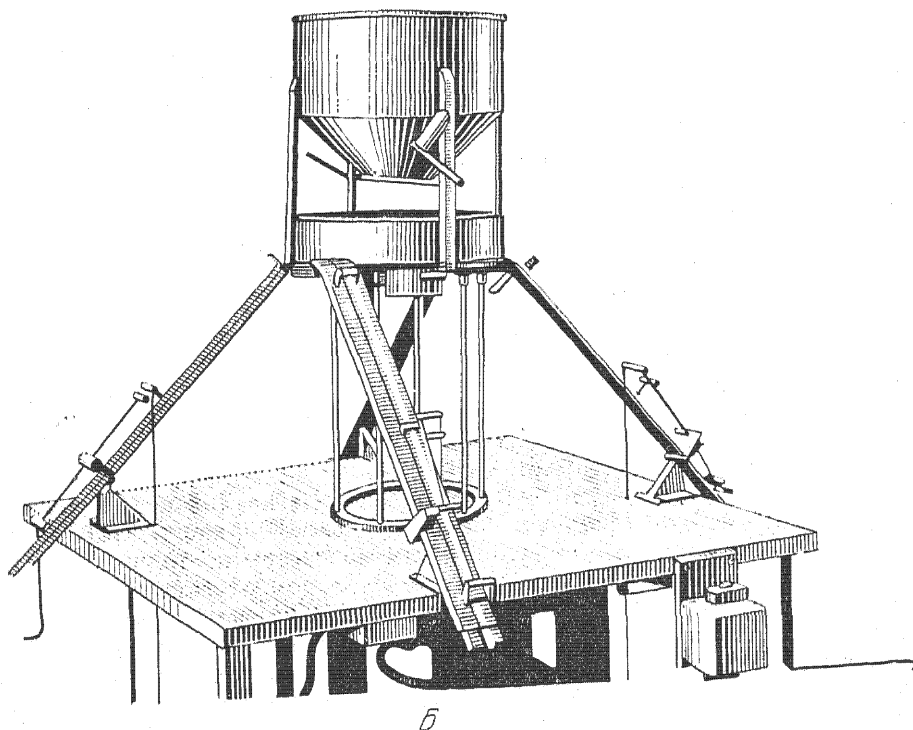
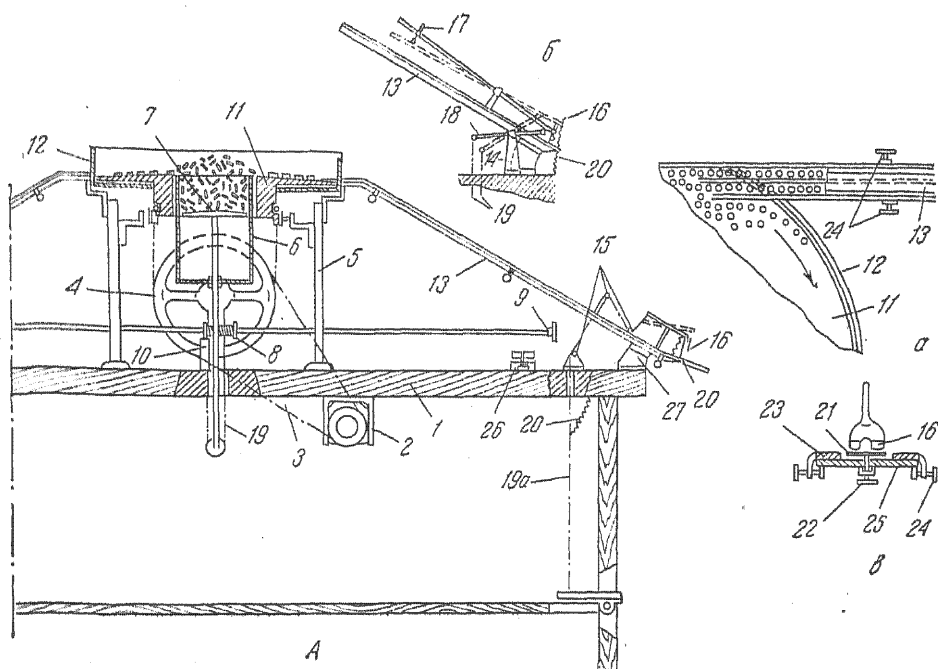


Рис. 151. Полуавтоматическая счетная машина для таблеток «Ротакс». Объяснение в тексте.

ся бункер 6; дном его служит поршень 7. Опуская его в бункер, насыпают таблетки из загрузочной воронки. Таблетки из бункера поступают на вращающийся диск 11. Вследствие конусности диска таблетки скатываются по нему вниз, располагаясь концентрическими рядами вдоль ограждающего борта 12. Проходя мимо линеек 13, крайние ряды таблеток вталкиваются в каналы линеек (рис. 151, А, а) и скатываются по ним вниз до отсекаателя 16, заполняя весь канал. На некотором расстоянии от отсекаателя установлен ограничитель 17. Расстояние между отсекаателем и ограничителем соответствует определенному количеству таблеток. При нажимании на педаль (под столом) она тянет вниз трос 19а, который через передаточную систему (стойка 14, ролик 15, рычаг 18) одновременно опускает ограничитель и поднимает отсекаатель; при этом отсчитанное число таблеток высыпается в конвалюту или пробирку (рис. 151, А, б). После этого надавливание на педаль прекращают. Под действием пружины 20 отсекаатель и ограничитель становятся в исходное положение. После того как канал линейки опять заполнится таблетками, вновь нажимают на педаль и тросовый отсекаатель отсчитывает и сбрасывает с линейки очередную порцию таблеток. Очень важно, чтобы ширина и высота канала в линейке были хорошо отрегулированы. Ширина изменяется с помощью линеек 23 и винтов 24, а высота — центральной направляющей 21 и винта 22 (рис. 151, А, в).

Поршень 7 приподнимают по мере убывания таблеток на диске 11. Для этого притягивают к себе рукоятку 9. «Собачка» барабана 10 отходит, шкив 4 приводится в движение электродвигателем 2. При помощи приводного ремня 3, барабана 8 и троса 19 поршень приподнимается и выталкивает таблетки из бункера на диск. Как только рукоятку 9 отпускают, подача таблеток прекращается.

Отсчитанные таблетки упаковывают в конвалюты (микропачки) с помощью автомата УТ-9-10 отечественной конструкции (НПО «Прогресс»). Таблетки по 5 шт. в 2 ряда вначале принимаются на бумажный крестообразный вкладыш. С помощью роликового механизма закрывания поднимаются боковые лепестки вкладыша, после чего закрытый вкладыш с 10 таблетками, находящимися в нем, вводится в шенал — обечайку. Полученная упаковка далее проходит через роликовый механизм маркировки, после чего конвалюта пропускается через механизм обклеивания их пленкой целлофана.

Электронно-счетно-фасовочная машина (ЭСМ)

ЭСМ (конструкция НПО «Прогресс»), находящаяся на оснащении многих таблеточных цехов, обеспечивает автоматический отсчет таблеток, драже и капсул в стеклотрубки и флаконы. Автомат высокопроизводителен (до 180 000 таблеток в час).

Таблетки из загрузочного бункера поступают на лоток, соединенный с электровибратором. Получив поступательное движение, таблетки в конце лотка через зазор с регулируемым просветом по толщине таблеток поступают на нижележащее сито, на котором отсеиваются от пыли и мелких частиц. Далее обеспыленные таблетки с помощью разделителя разбиваются на два ручейка (потока) и в таком положении поступают в поворотный стол из полированного стекла. Здесь они с помощью системы направляющих укладываются в две равные линии и направляются к узлу счетного устройства.

Счетное устройство состоит из оптической системы, источника света, фотоэлементов и электрического счетчика. Луч света, прошедший через оптическую систему, фокусируется на фотоэлементе. Таблетка, падающая с поворотного стола, пересекает световой луч и тем самым

прерывает электрическую цепь. Электрический счетчик по прерванным сигналам производит отсчет таблеток на заданное количество штук. Одновременно заполняются две упаковки. После того как количество таблеток достигнет заданного количества, электрический счетчик автоматически перебрасывает заслонки на очередную пару пустых флаконов или трубок. Наполнение трубок имеет особенность: трубкам с помощью роликов придается вращение, благодаря которому достигается укладка таблеток плашмя.

Упаковка в двухслойную целлофановую пленку

Очень удобной и гигиеничной упаковкой для таблеток оказалось запрессовывание их между двумя листами целлофана. Таковую упаковку осуществляют на специальных автоматах (АУТ). Устройство этого автомата показано на рис. 152.

Автомат собран на литой чугунной станине 1 коробчатой формы. Внутри станины смонтирован привод автомата. С помощью привода от электродвигателя через распределительный вал осуществляется движение исполнительных механизмов автомата: сваривающих барабанов 2, ножниц 3, дистанционного устройства 4, бабинодержателей 5, направляющих целлофановую ленту роликов 6 и т. д. Автомат имеет вибрационный электромагнитный питатель, который предназначен для подачи таблеток к дистанционному устройству 4. Вибрационный питатель состоит из загрузочного бункера 7 и цилиндрической камеры 8. Подача таблеток из вибрационного питателя к дистанционному устройству 4 осуществляется по наклонным направляющим 9. Управление аппарата производится с помощью пульта управления 13.

Автоматический упаковщик таблеток работает следующим образом: целлофановые ленты 10 через систему направляющих роликов поступают с бабинодержателей на сваривающие барабаны. Таблетки по спиральному лотку вибропитателя подаются к наклонным направляющим. Затем по направляющим, которые регулируются в зависимости от размера таблеток, последние попадают на дистанционное устройство, с помощью которого укладываются на целлофановую ленту в два ряда с определенным шагом. Сверху накладываются целлофановая лента со второго бабинодержателя. Проходя между барабанами, целлофановые ленты непрерывно свариваются, так как внутри валов барабанов смонтированы нагревательные элементы для осуществления термического сваривания. Заполненные и сваренные пакеты лентой направляются к ножницам, которые отрезают пакеты с соответствующим числом пар таблеток. Конструкция ножниц представляет собой два движущихся в горизонтальной плоскости ножа. Переключение механизма резки на отрезывание пакетов с определенным шагом пар таблеток осуществляется при помощи кулачковой муфты 12, включающей лотку из ценных передач привода. Отрезанные пакеты по отводящему лотку 11 падают в установленный рядом с автоматом короб. Производительность автомата 400—800 упаковок в минуту.

Контурная ячеистая (блистерная¹) упаковка

Этот вид упаковки таблеток осуществляется с помощью двух пленок — термоформуемой пленки и фольги — на автоматах отечественной и зарубежной конструкции.

¹ За рубежом этот вид упаковки получил название от английского слова blister, что в переводе означает «пузырь».

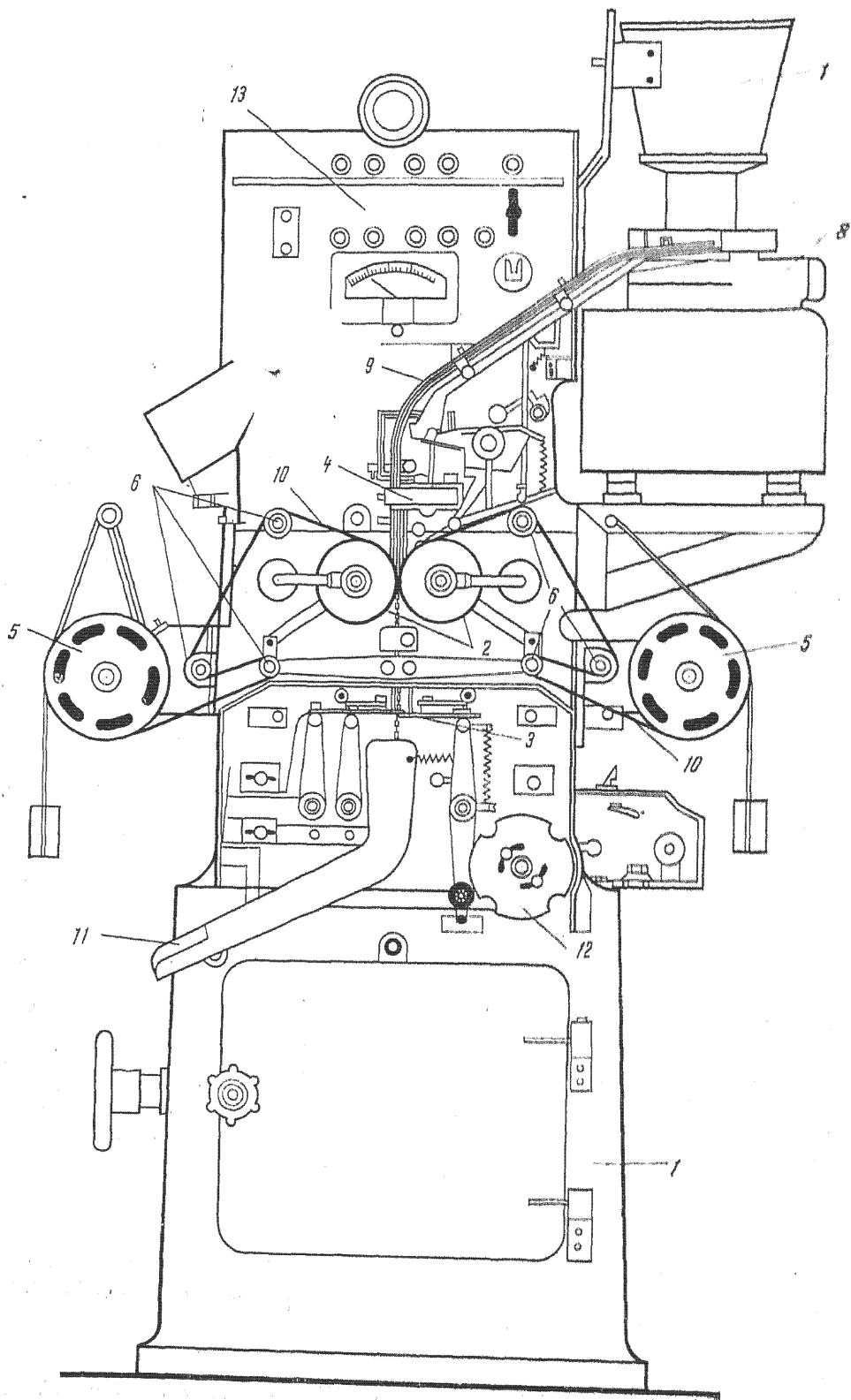


Рис. 152. Схема автомата АВТ. Объяснение в тексте.

Из зарубежных конструкций применяются упаковочные автоматы фирм «Hassia» и «Hofliger—Harg» (ФРГ). Отечественный автомат разработан НПО «Прогресс». Все эти автоматы, имея конструктивные особенности, работают по одному принципу.

Наиболее распространенным материалом, применяемым для получения blisterной упаковки, является жесткий (непластифицированный или слабопластифицированный поливинилхлорид — ПВХ). В фармацевтической промышленности для упаковки различных лекарственных форм применяется ПВХ толщиной 0,2—0,35 мм и более. Толщина пленки зависит от степени вытяжки требований, механической защиты предмета упаковки и необходимых барьерных свойств упаковки. Пленка ПВХ хорошо формуется и термосклеивается с различными материалами (фольга, бумага, картон, покрытие термолаковым слоем). Это наиболее распространенный материал, используемый для упаковок негигроскопических таблеток, драже и капсул. Покрытая лаком алюминиевая фольга в 5 раз тоньше полихлорвиниловой пленки (0,40 мм).

Производительность отечественного упаковочного автомата 4800—9600 упаковок (диаметр таблеток 6, 10 и 13 мм).

Хранение таблеток

Таблетки хранятся в упаковке в сухом и, если необходимо, защищенном от света месте.

ГЛАВА 31

ДРАЖЕ. МИКРОДРАЖЕ. СПАНСУЛЫ. ГРАНУЛЫ. КОНДИТЕРСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Драже (Dragée)

Драже — твердая дозированная лекарственная форма для внутреннего применения, получаемая путем многократного наплаивания (дражирования) лекарственных и вспомогательных веществ на сахарные гранулы (крупку). Таким образом, вся масса драже образуется путем наплаивания, в то время как у таблеток наплаивается только оболочка. Долгое время типичные драже рассматривались совместно с дражируемыми таблетками.

Промышленное производство драже осуществляется в дражировочных котлах, конструкция которых непрерывно совершенствуется. Рассмотрим одну из современных моделей высокопродуктивных дражировочных котлов итальянской фирмы «Пеллегрини» (рис. 153). Этот аппарат состоит из двух конических днищ, приваренных к цилиндрической центральной секции. Котел изготовлен из нержавеющей стали и расположен на двух резиновых роликах, которые укреплены на вале, приводимом в движение от электромотора через систему ременных и зубчатых передач. Поскольку котел установлен горизонтально и не имеет специфической формы, необходимый характер вращения ядер достигается с помощью нескольких отражательных перегородок, приваренных внутри к поверхности центральной части котла. Эти перегородки обеспечивают непрерывное и равномерное перемешивание ядер с покрывающей их массой в центре и по краям котла.

Образование драже протекает значительно проще, чем дражирование таблеток, что находится в прямой зависимости от радиуса кривизны. Вот почему при нанесении покрытий на таблетки последние изготавливаются с помощью пресс-инструмента, имеющего вогнутую поверхность.

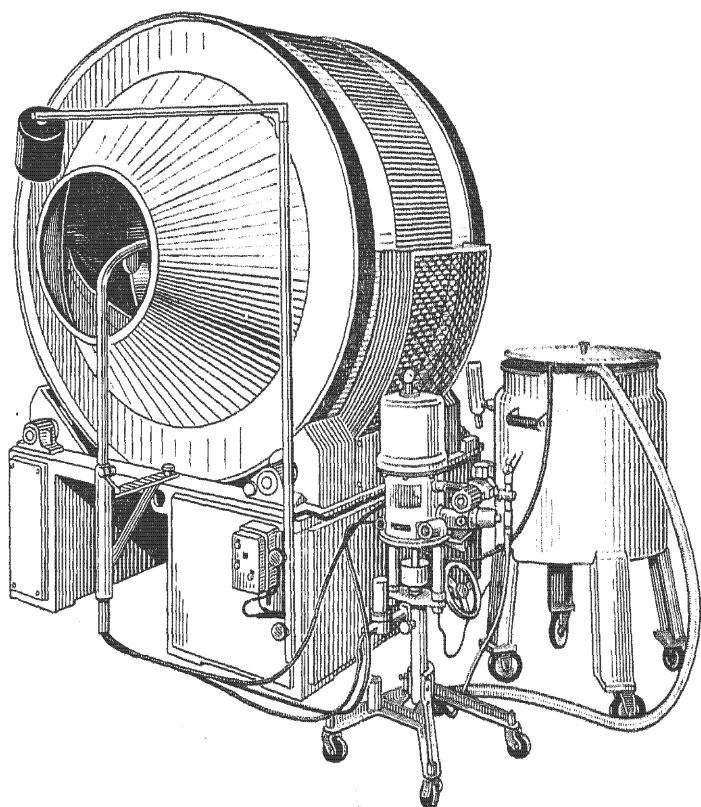


Рис. 153. Котел для изготовления драже итальянской фирмы «Пеллегрини». Общий вид.

Драже имеют правильную шаровидную форму. Масса их колеблется в пределах от 0,1 до 0,5 г. Окраска драже зависит от цвета красителей. Часто драже, содержащие одно и то же лекарственное вещество, окрашиваются в разные цвета в зависимости от дозировки (например, драже пропазина массой 0,025 г окрашиваются в голубой цвет, а 0,05 г — в зеленый).

При производстве драже в качестве вспомогательных веществ применяют сахар, крахмал, магния карбонат основной, пшеничную муку, тальк, этилцеллюлозу, ацетилцеллюлозу, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, гидрогенизированные жиры, стеариновую кислоту, какао, шоколад, пищевой краситель и лаки. Количество талька должно быть не более 3%, стеариновой кислоты — 1%.

Для защиты лекарственного вещества от действия желудочного сока драже покрывают оболочкой. Для создания такого рода оболочки применяют те же вещества, что и при таблетках с кишечным покрытием.

Внешний вид оценивают на основании осмотра невооруженным глазом 20 драже. Колебания массы отдельных драже не должны превышать $\pm 10\%$ средней массы. Все исследования проводятся так же, как в отношении таблеток. Драже должны распадаться не более чем за 30 мин, если нет других указаний.

В виде драже в соответствии с ГФХ выпускаются аминазин, диазолин, диколлин и пропазин. Из сложных прописей в значительных количествах приготавливаются прописи Шерешевского с микродозами йода, в аптечных условиях изготавливаемые в форме пилюль.

Разберем технологию одной из этих прописей: йода кристаллического 0,0005 г, калия йодида 0,005 г, фенобарбитала 0,01 г, корня валерианы 0,05 г, вспомогательных веществ до 0,25 г.

Сахарные гранулы, которые получают с кондитерских фабрик, просеивают через соответствующее сито с расчетом, чтобы в 1 г содержалось около 40 гранул. Гранулы загружают во вращающийся котел и равномерно увлажняют раствором йода и калия йодида. Раствор приготавливают по прописи: йода 11 г, калия йодида 110 г, глицерина 90 г и сиропа с патокой 880 г. Сироп приготавливают растворением 1 кг сахара в 250 г воды. Готовый сироп смешивают с 1 кг пищевой патоки. Затем в ступку помещают калия йодид, увлажняют его дистиллированной водой и добавляют кристаллический йод. Пестиком растирают йод и калия йодид до полного растворения, добавляют глицерин и полученный раствор смешивают с сиропом. К увлажненным гранулам при вращении дражировочного котла равномерно добавляют пудру в составе: корня валерианы 1100 г, фенобарбитала 220 г, сахарной пудры 2480 г и талька 125 г. По мере высыхания поверхность ядер снова увлажняют небольшой порцией раствора, после чего опудривают смесью порошков. Такое наращивание производят до тех пор, пока не израсходуют все материалы. Затем некоторое время вращают котел без наращивания и получают драже с блестящей гладкой поверхностью.

Драже, подобно таблеткам, выпускают в упаковке, предохраняющей их от внешних воздействий.

Микродраже (Microdragee). Спансулы (Spansulae)

Выше уже упоминалось о том, что с целью пролонгирования таблетки можно получать из покрытых пленкой гранул. Такие гранулы называются микродраже.

Одним из способов получения микродраже является нанесение лекарственного вещества (рис. 154, б) вместе со склеивающим веществом (сахарный сироп) на мелкие зернышки (а) сахара в дражировочных котлах, подобно тому как это делается с обычными драже. Полученное микродраже (1) покрывают затем оболочками, затрудняющими растворение лекарственного вещества (микродраже 2 и 3).

Если затем полученные микродраже, непокрытые и покрытые с разным временем освобождения лекарственного вещества смешать в соответствующем соотношении и этой смесью (от 50 до 400 микродраже) заполнить твердые желатиновые капсулы, получится лекарственная форма, называемая спансулой.

Эффект продления действия микродраже в форме спансул хорошо представлен на рис. 155. Смешивать можно 3—4 и более типов микродраже с разным временем освобождения лекарственного вещества. Для визуального контроля состава спансулы каждый тип микродраже окрашивают в разный цвет. В спансулах чаще назначаются гипотензивные и седативные лекарственные средства, нитроглицерин, снотворные, симпатикотропные вещества и некоторые другие. Микродраже можно принимать не только в виде спансул, но и в состоянии взвеси в жидкости. Это особенно удобно, если назначаются большие дозы лекарственных веществ.

Для покрытия микродраже применяют разного состава липидные пленки. Скорость диффузии лекарственного вещества через эти пленки зависит от химической природы жирного вещества и толщины пленки.

Удобным способом получения микродраже является суспендирование порошкообразного лекарственного вещества в расплавленной смеси покрывающих веществ — воска, цетилового спирта, стеариновой кислоты и т. п. Эта взвесь получается методом распыливания. После охлаждения

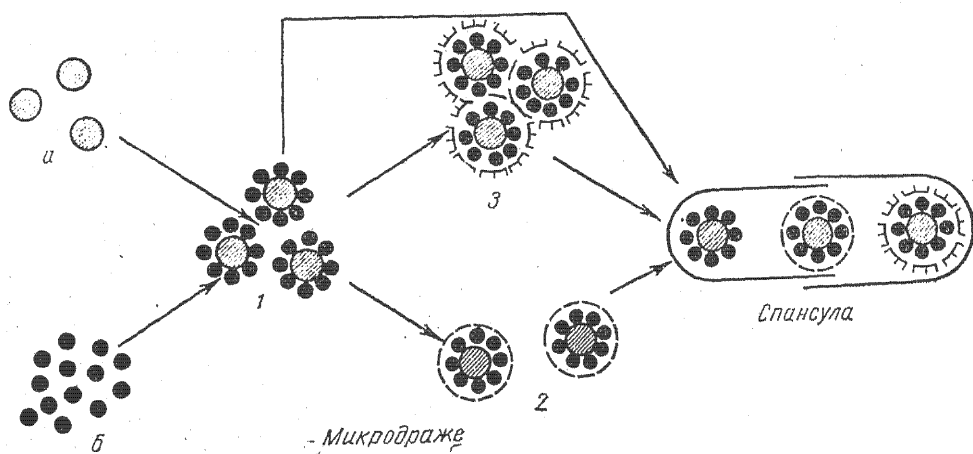


Рис. 154. Схема получения микродраже. Объяснение в тексте.

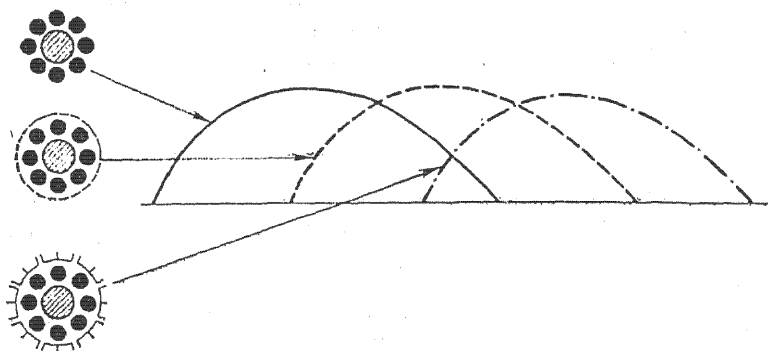


Рис. 155. Схема получения эффекта действия микродраже в форме спансул.

дения получают микродраже диаметром 30—50 мкм. В зависимости от соотношения лекарственного и покрывающих веществ получают микродраже с различным временем освобождения лекарства. На скорость освобождения можно влиять, добавляя эмульгаторы (лецитин, твин).

Гранулы (Granula)

В ряде случаев порошковидные смеси целесообразно выпускать в виде мелких крупинок — зерен, гранул. Зернением можно повысить устойчивость отсыревающих веществ, а также способствовать более быстрому растворению и улучшению вкуса некоторых сложных порошков. Все сказанное явилось предпосылкой для появления новой официальной лекарственной формы — гранул.

Гранулы в формулировке ГФХ — лекарственная форма в виде крупинок (зернышек) круглой, цилиндрической или неправильной формы, предназначенных для внутреннего применения.

В состав гранул входят лекарственные (кроме сильнодействующих) и вспомогательные вещества. В качестве последних применяют сахар, молочный сахар, натрия гидрокарбонат, виннокаменную кислоту, кальция дифосфат двузамещенный, крахмал, декстрин, глюкозу, тальк, си-

роп сахарный, спирт, воду, пищевые красители, ароматизирующие консерванты и другие вещества. Гранулы можно покрывать оболочкой.

Размер гранул (определяемый ситовым анализом) должен быть 0,5—2,5 мм. Количество более мелких и более крупных гранул в сумме не должно превышать 5%. Они должны быть однородными по окраске. Гранулы должны распадаться в течение 15 мин (в навеске 0,5 г, как в таблетках), покрытые оболочкой — не более чем за 30 мин. Допустимые отклонения в содержании лекарственных веществ в гранулах не должны превышать $\pm 10\%$. Количество талька должно быть не более 3%.

Производство гранулированных порошков обычно не отличается от гранулирования, принятого при производстве таблеток. Промышленно выпускаются: уродан, глицерофосфат, плантаглоцид и др.

Уродан (Urodanum). Состав (части): пиперазин — $2\frac{1}{2}$, гексаметилентетрамин — 8, лития бензоат — 2, натрия бензоат — $2\frac{1}{2}$, динатрия фосфат обезвоженный — 10, натрия гидрокарбонат и виннокаменная кислота — по $37\frac{1}{2}$. Все ингредиенты предварительно высушивают, просеивают через сито с отверстиями диаметром 0,6 мм и смешивают в следующем порядке: лития бензоат, натрия бензоат, пиперазин (перемешивание 10 мин), гексаметилентетрамин (перемешивание 15 мин), динатрия фосфат (перемешивание 20 мин), сода и виннокаменная кислота (перемешивание 25 мин). После анализа к массе добавляют 30 частей по объему 96% спирта при помешивании до получения однородной пластической массы. Полученную массу гранулируют обычным способом на грануляторе. Влажные гранулы высушивают при 70—80 °С до полного исчезновения запаха спирта. Готовые гранулы расфасовывают по 100 г во флаконы.

Глицерофосфат. Состав (части): кальция глицерофосфат — 10, натрия глицерофосфат — 2, сахар — 88. Смесь порошков овлажняют водой, после чего массу гранулируют.

Кондитерские лекарственные формы

Проблема «вкусных» лекарств в СССР еще не нашла полного практического разрешения. Выпуск некоторыми кондитерскими фабриками изделий, содержащих лекарственные вещества, носит эпизодический характер.

Не останавливаясь на значении «вкусных» лекарств (об этом уже говорилось), считаем нужным ознакомить учащихся с кондитерскими лекарственными формами, которые широко применялись в прошлом столетии. Они могут служить примером для создания более совершенных изделий этого типа с учетом возможностей современной пищевой индустрии.

Лепешки и пастилки приготавливались из пластической массы (крутого мучного теста) путем раскатывания массы в тонкие пласты (листы), из которых вырезались пастилки круглой или овальной формы — пастилки, квадратной или ромбической формы — лепешки. Тесто замешивалось в тестомешалке, раскатывание производилось на вальцах, разрезание листов — с помощью специальных резак (квадраты и ромбы) или пробойником (кружки).

Ламели (блестки) приготавливались из густого подслащенного желатинового студня, содержащего лекарственные вещества, путем разливания в металлические формы, состоящие из одинаковых прямоугольников или кружков. В ламели включался, например, густой экстракт спорыньи и другие экстракты. В настоящее время делаются попытки выпускать в таком виде феноксиметилпенициллин (для рассасывания во рту).

Ротули (кружочки) получались путем выливания очень концентрированных сиропов, содержащих в растворе лекарственные вещества, на холодную мраморную доску. Внешне ротули напоминают таблетки.

В настоящее время нашей промышленностью выпускаются:

Детский гематоген с аскорбиновой кислотой (по типу шоколадных плиток), применяемый при малокровии.

Антибактериальные конфеты, содержащие тимол и линалол, применяемые при ангинах и острых катарах верхних дыхательных путей.

Ментоловое драже.

Карамель с декамином (Decaminum) бисчетвертичное аммониевое основание, обладающее антибактериальной и фунгицидной активностью. Каждая карамель содержит 0,00015 г (0,15 мг) препарата. Применяют при воспалительных процессах полости рта и глотки и при молочнице рта. Одну — две карамели держат под языком или за щекой до полного растворения, по возможности не делая глотательных движений, чтобы препарат дольше задержался в полости рта.